

**RADIOIMMUNOLOGISCHE BESTIMMUNG
VON HCG UND HPL IN SERUM UND URIN
WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT
UND POST PARTUM UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER RENALEN
HORMON-CLEARANCE**

Renate Astrid Prang

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0064

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. J. Zander

RADIOIMMUNOLOGISCHE BESTIMMUNG VON HCG UND HPL
IN SERUM UND URIN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT
UND POST PARTUM UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTI-
GUNG DER RENALEN HORMON-CLEARANCE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Renate Astrid Prang
aus Erlangen

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. W. Geiger
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.73



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. ALLGEMEINER TEIL	2
1. Chemie und Wirkung des HCG	2
2. Chemie und Wirkung des HPL	6
III. HAUPTTEIL	12
1. Material	12
2. Methode	15
3. Ergebnisse	23
A. HCG während der Schwangerschaft	23
B. HPL während der Schwangerschaft	30
C. HCG nach Beendigung der Schwangerschaft	34
D. HPL nach Beendigung der Schwangerschaft	37
4. Diskussion	40
IV. ZUSAMMENFASSUNG	58
V. TABELLEN	61
VI. ABBILDUNGEN	88
VII. LITERATURVERZEICHNIS	101

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AK	=	Antikörper
a.p.	=	ante partum
c	=	Konzentration
Cl.	=	Clearance
cpm	=	counts per minute
FSH	=	Follicle Stimulating Hormone
h	=	Stunde
HCG	=	Human Chorionic Gonadotropin
HPL	=	Human Placental Lactogen
IU	=	International Unit
LH	=	Luteinizing Hormone
M	=	Mol / molar
n	=	Anzahl
p.p.	=	post partum
s	=	Standardabweichung
S	=	Serum
SSW	=	Schwangerschaftswoche
Std.	=	Stunde
STH	=	Somatotrophic Hormone
t	=	Sammelzeit
TSH	=	Thyroid Stimulating Hormone
U	=	Urin
V	=	Sammelvolumen
$\bar{x}$	=	Mittelwert

I. E I N L E I T U N G

Bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts wurde die Möglichkeit einer endokrinen Funktion der Placenta erkannt (HALBAN, 1905, zit. n. SAXENA, 1971), und 1933 konnten SELYE et al. (zit. n. SAXENA, 1971) als erste deren Unabhängigkeit von der Hypophyse beweisen.

Die heute bekanntesten in der Placenta produzierten Hormone sind das "Human Chorionic Gonadotropin" (HCG) und das "Human Placental Lactogen" (HPL). Obwohl sie nach neueren Untersuchungen (SAXENA, 1971) möglicherweise in denselben Zellen der Placenta gebildet werden, zeigen sie einen ganz unterschiedlichen Kurvenverlauf während der Schwangerschaft und post partum.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, an einem größeren Patientengut für den gesamten Verlauf der Schwangerschaft und nach deren Beendigung Normalwerte der beiden Hormone in Serum und Urin zu finden und zu versuchen, durch Berechnung der renalen Hormonclearance in jeder Schwangerschaftswoche eine Erklärung für die spezifische Kurvenform des HCG und des HPL zu bekommen. Außerdem sollen noch die jeweiligen Halbwertszeiten neu bestimmt werden.

II. ALLGEMEINER TEIL

1. Chemie und Wirkung des Human Chorionic Gonadotropins (HCG)

ASCHHEIM und ZONDEK entdeckten 1927 im Urin von Schwangeren eine Substanz mit gonadotroper Wirkung, deren Ursprung sie im Hypophysenvorderlappen annahmen.

Inzwischen konnte bewiesen werden, daß das heute "Human Chorionic Gonadotropin" (=HCG) genannte Hormon in der Placenta produziert wird. Während jedoch MIDGLEY und PIERCE (1962) aufgrund von Immunfluoreszenzuntersuchungen nur den Syncytiotrophoblasten als Ursprungsort annahmen, fanden THIEDE und CHOATE (1963) mit Hilfe einer gleichartigen, aber empfindlicheren Methode sowohl hier als auch in den Langhansschen Zellen des Cytotrophoblasten einen positiven Nachweis des Hormons. SAXENA (1971) kam deshalb zu der Ansicht, daß die HCG-Produktion anfänglich im Cytotrophoblast und später im Syncytiotrophoblast lokalisiert ist.

Das Hormon ist nach den Untersuchungen von CANFIELD et al. (1971) und GOVERDE et al. (1968) ein Glykoprotein mit ca. 30% Kohlenhydratanteil, der vor allem aus Galaktose, Fucose, Mannose, Glukosamin und Galaktosamin besteht. Die

Aminosäurezusammensetzung ist ebenfalls bekannt (CANFIELD et. al., 1971) HAMASHIGE et al. bewiesen 1967, daß das HCG als Komplex vorliegt, eine Tatsache, die die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Molekulargewichtsbestimmung erklären könnte. Van HELL et al. (1968) fanden nämlich ein Molekulargewicht von 62000, BAHL (1969) von 46000 und NYDICK et al. (1964) von 30500. Nach WEISS (1972) besteht dieser Komplex aus fünf, nach CANFIELD et al. (1971) nur aus zwei Untereinheiten, von denen die α -Untereinheit ein Molekulargewicht von 18000 und eine Aktivität von ca. 100 IU/mg entsprechend dem heute gültigen Standard hat, während die β -Untereinheit ein Molekulargewicht von 28000 und eine Aktivität von mehr als 400 IU/mg hat. Wichtig für die biologische Aktivität soll vor allem der Gehalt an der endständigen N-acetylneuraminsäure sein (CANFIELD et. al., 1971; GOVERDE et al., 1968; van HELL et. al., 1968). Entsprechend der immunologischen Ähnlichkeit des HCG mit dem TSH, LH und FSH (LUNENFELD and ESHKOL, 1967), die nach SCHLAFF et al. (1968) in der teilweise vergleichbaren Struktur der genannten Hormone liegt, finden sich in unterschiedlich gereinigten HCG-Präparationen Komponenten mit TSH-, LH- und möglicherweise auch mit FSH-Aktivität (BURGER, 1967; MATTHIES et. al., 1971). Außerdem wird die Existenz eines

zwar immunologisch aktiven, biologisch jedoch nicht oder nur kaum wirksamen Antiserum-neutralisierenden Faktors diskutiert (Petrusz, 1969).

Die biologischen Eigenschaften des HCG, die früher zum Nachweis einer Schwangerschaft herangezogen wurden, hat BRODY (1969) ausführlich beschrieben: Sie bestehen in einer Gewichtszunahme von reproduktiven akzessorischen Organen als Folge einer testikulären Stimulierung, sowie in der direkten Stimulation der Interstitiumzellen von Hoden und Ovar. Während eine die Steroidsynthese in den Testes induzierende Wirkung als gesichert gilt (BRODY, 1969), ist der Einfluß des HCG auf die Nebennieren sowie auf die Steroidsynthese der Placenta selbst noch nicht geklärt (SAXENA, 1971).

Noch nicht gelöst ist auch die Frage nach dem Regulationsmechanismus der HCG-Synthese. BRODY und CARLSTRÖM (1965) vermuteten eine Art Rückkoppelung durch den Feten, da sie bei ihren Untersuchungen mit statistischer Wahrscheinlichkeit aus der Höhe der HCG-Ausscheidung der Mutter auf das Geschlecht des Feten schließen konnten, wobei niedrige HCG-Werte im letzten Trimenon auf eine männliche, hohe HCG-Werte dagegen auf eine weibliche Differenzierung des Feten hinwiesen.

Die physiologische Bedeutung dieses Hormons für die Schwangerschaft ist auch heute noch nicht in allen Einzelheiten geklärt. SAVARD et al. konnten 1965 zeigen, daß das HCG in vitro die Fähigkeit besitzt, corpus-luteum-Gewebe zur Progesteron-Herstellung zu stimulieren, und 1969 schlossen YOSHIMI et al. aus eigenen Beobachtungen auf eine Kontrollfunktion des HCG über die Steroid-Synthese des corpus luteum graviditatis während der ersten vier Wochen der Schwangerschaft. LE MAIRE et al. kamen 1970 zu der Auffassung, daß HCG und HPL getrennt oder synergistisch die Funktion des corpus luteum graviditatis erhalten. Nach VILLEE (1969) bewirkt das HCG während der ersten Schwangerschaftsmonate das Wachstum der fetalen Nebennieren. Später wird diese Funktion von den Hypophysenhormonen des Feten selbst übernommen.

Im Gegensatz zum HPL (s. später) spielt die HCG-Bestimmung nach bisherigen Erkenntnissen bei den verschiedenen Schwangerschaftskomplikationen kaum eine Rolle (SAXENA, 1971).

2. Chemie und Wirkung des Human Placental
Lactogens (HPL)

1936, neun Jahre nach der ersten Beschreibung des HCG durch ASCHHEIM und ZONDEK, veröffentlichte EHRHARDT eine Untersuchung "Über das Laktationshormon des Hypophysenvorderlappens". Er beschreibt darin ein Hormon, das er aus der menschlichen Placenta gewinnen konnte, und dessen lactogene Eigenschaft er durch den Taubenkropf-Test nachweisen kann.

Erst 25 Jahre später konnten ITO und HIGASHI (1961) eine Prolactin-ähnliche Substanz in der menschlichen Placenta identifizieren, und 1962 berichteten JOSIMOVICH und McLAREN über ein Hormon mit lactogener Wirkung, das eine partielle Identität mit dem somatotropen Hormon (STH) aufweist.

1963 gelang SCIARRA et al. mit Fluorescein-Isothiocyanat der Nachweis, daß das heute HPL oder HCS genannte Protein im Cytoplasma des Syncytiotrophoblasten lokalisiert ist. Spätere Untersuchungen in Tierversuchen oder Gewebeskulturen mit Hilfe von ^{14}C -markierten Aminosäuren oder ^3H -l-Leucin zeigten den Syntheseweg des Hormons in

der Placenta auf (FRIESEN, 1968; FRIESEN et. al., 1972, GUDSON and YEN, 1967).

Im Gegensatz zum HCG handelt es sich beim HPL um eine Polypeptidkette mit zwei innermolekularen Disulfidbrücken (SHERWOOD et al., 1972). Die Kette besteht aus 190 Aminosäuren, deren Sequenz LI (1972) und SHERWOOD et al. (1972) unabhängig von einander herausfanden. Beide Autoren stellten eine Übereinstimmung der Sequenz mit der des STH-Moleküls in 86% fest, d.h. sie fanden nur 31-mal in den insgesamt 570 Nucleotiden eine Basendifferenz zwischen den beiden Hormonen. LI (1972) berechnete das Molekulargewicht der Kette auf 21600. FRIESEN et al. veröffentlichten 1969 eine Arbeit, nach der das HPL als Prohormon mit einem höheren Molekulargewicht synthetisiert und dann als kleineres Molekül mit einem Molekulargewicht von 20000 sezerniert wird. Mehrere Untersuchungen bestätigten die Tatsache, daß die Produktionsrate des HPL bei etwa 1 g/Tag liegt (FRIESEN et al., 1968).

Man kennt auch heute noch nicht die genaue Funktion dieses Hormons, weiß aber, daß es einen großen Einfluß auf den Stoffwechsel von Schwangeren hat. Bereits länger

bekannt ist die Beeinflussung des Brustwachstums, die luteotrope Aktivität und die STH-Ähnlichkeit (FRANTZ 1965; SAXENA, 1971), was zu dem Namen HPL (= Human Placental Lactogen), bzw. zu dem Synonym HCS (= Human Chorionic Somatomammotropin) geführt hat (LI et al., 1968). Von den im folgenden beschriebenen Wirkungen sind einige nur im Tierversuch schlüssig bewiesen worden; der Nachweis beim Menschen steht z.T. noch aus.

Bei gesunden oder hypophysektomierten Ratten führen HPL-Gaben zu einer Dosis-abhängigen Gewichtszunahme (FLORINI et al., 1966). Dabei kommt es zu einer Aktivierung der Proteinsynthese und damit zu einer positiven Stickstoffbilanz; das bedeutet, das Hormon hat eine anabole Wirkung (FLORINI et al., 1966; KAPLAN and GRUMBACH, 1964; SAXENA, 1971). Als Folge einer Stimulierung des RES soll bei Versuchstieren sogar eine Hepatosplenomegalie aufgetreten sein (FLORINI et. al. 1966).

Der Fettstoffwechsel wird ebenfalls durch das HPL beeinflusst, und zwar im Sinne einer gesteigerten Lipolyse und damit einem Anstieg der Serumketonkörper und vor allem der freien Fettsäuren (FIORETTI et al., 1970; FRIESEN, 1965; GRUMBACH et. al., 1966; KAPLAN and GRUM-

BACH, 1965; KIM and FELIG, 1971; SAXENA, 1971; SPELLACY et al., 1971 a). Das HPL kann sowohl eine insulinogene wie auch diabetogene Wirkung haben, die sich im Experiment dadurch zeigt, daß bei prädiabetischen Patientinnen nach HPL-Infusion eine Verminderung der Glucose-Toleranz auftrat (SAXENA, 1971). Mit steigendem HPL-Spiegel nimmt auch die relative Insulinresistenz der Schwangeren zu (GRUMBACH et al., 1966; SAXENA, 1971; SPELLACY et al. 1970a).

1966 waren SPELLACY et al. noch der Meinung, daß kein Zusammenhang zwischen dem HPL und dem Blutglucose-Spiegel besteht. Einige Jahre später fanden er und andere Autoren eine eindeutige Abhängigkeit dieser beiden Parameter von einander (BURT et al., 1970; FIORETTI et al., 1970; KIM and FELIG, 1971; SAXENA, 1971; SPELLACY et al., 1970a, 1971 a), wobei niedrige Glucosewerte eine Erhöhung des Hormonspiegels bedeuten und umgekehrt. Allerdings tritt diese Abhängigkeit nicht bei den normalen Tagesschwankungen des Blutzuckers auf - es gibt also keinen circadianen, nahrungsabhängigen Rhythmus (SPELLACY et al., 1971a; PAVLOU et al., 1972) -, sondern wurde nur unter experimentellen Bedingungen beobachtet: z.B. nach insulin-induzierter Hypoglykämie (SPELLACY et al., 1970a)

oder nach extremen Hungerkuren (KIM and FELIG, 1971). Entsprechend diesen Beobachtungen fand FRIESEN (1965) nach HPL-Injektion in Ratten einen leichten Blutzuckerabfall.

Die beobachtete erythropoietische Aktivität beruht möglicherweise auf einem Synergismus zwischen HPL und Erythropoietin (zit. n. SAXENA, 1971).

In den letzten Jahren gewann die HPL-Bestimmung mehr und mehr an Bedeutung durch Veröffentlichungen, die eine enge Beziehung zwischen dem HPL-Spiegel und der Placentafunktion sahen. 1967 vertraten SPELLACY et al. zum ersten Mal die Auffassung, daß erniedrigte Werte dieses Hormons im Blut eine Risikoschwangerschaft bedeutet. So bemerkte er z.B. einen starken HPL-Abfall im Serum bereits vor dem intrauterinen Fruchttod. SPELLACY (1972) konnte auch - ebenso wie bereits JOSIMOVICH et al. (1970) und SEPPÄLÄ und RUOSLAHTI (1970) - zeigen, daß der HPL-Spiegel mit zunehmendem Placenta- und Kindsgewicht steigt.

Eine Diskrepanz besteht bei den Untersuchungsergebnissen der verschiedenen Schwangerschaftskomplikationen: Während GENAZZANI et al. (1971), SINGER et al. (1970) und ZUCKERMAN

et al. (1970) eine Erhöhung des HPL-Spiegels bei Diabetikerinnen und Patientinnen mit Rh-Inkompatibilität fanden, konnten JOSIMOVICH et al. (1970) und SPELLACY et al. (1970b, 1971b) dabei keinerlei Zusammenhang nachweisen. Es stimmen aber alle Autoren darin überein, daß extrem niedrige HPL-Werte im Serum der Mutter eine Gefährdung des Kindes bedeuten.

SPELLACY et al. (1970b) schufen daher den Begriff der "FD- (= fetal danger) -Zone". Er bedeutet das Absinken des HPL-Spiegels unter einen von diesen Autoren bestimmten Grenzwert von 4000 ng/ml Serum, und zwar jenseits der 30. Schwangerschaftswoche. Dabei stellte sich heraus, daß Patientinnen mit Frühgeburtsbestrebungen oder mit EPH-Gestose bezüglich der Austragung des Kindes eine weitaus bessere Prognose hatten, wenn der Hormonspiegel oberhalb dieser Grenze lag (GENAZZANI et al., 1969; SPELLACY et al., 1970b, 1971b). Dieser wiederum war im Falle der EPH-Gestose abhängig vom Blutdruck der Patientinnen. Schwere Hypertonien mit HPL-Werten in der FD-Zone hatten in 24% der Fälle eine Totgeburt zur Folge (SPELLACY et al., 1971b). SAXENA befürwortete deshalb eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung bei Hormonspiegeln unter 50% der Norm (zit. n. SPELLACY, 1970).

III. HAUPTTEIL

1. Material

Für die Hormonbestimmung während der Schwangerschaft wurden insgesamt 318 Seren von 193 Patientinnen von der 1.

- 41. Schwangerschaftswoche untersucht.

Dazu wurden aus einer Armvene 5 ml Nativblut entnommen, 1/2 bis 2 Stunden stehengelassen, dann zentrifugiert, und der Überstand bei -18° C in Plastikröhrchen eingefroren. Die Blutentnahme erfolgte bei stationären Patientinnen meistens um 8 Uhr morgens, bei ambulanten ganz unterschiedlich im Laufe des Tages, da sich weder beim HCG noch beim HPL rhythmische Tagesschwankungen nachweisen ließen (BORTH et al., 1958; CROSIGNANI et al., 1971; MIDGLEY and PEARS, 1962; SPELLACY et al., 1971a).

Für die Bestimmung von 233 Urinproben ebenfalls für die 1. - 41. Schwangerschaftswoche sammelten 56 Patientinnen jeweils 24-Std.-Urin; u.U. betrug die Sammelzeit auch nur 12 Stunden. Sollte gleichzeitig eine Clearance-Bestimmung durchgeführt werden, wurde der Patientin sowohl zu Beginn als auch am Ende der Sammelperiode Blut entnommen. Nur bei sehr schlechten Venenverhältnissen oder bei besonders empfindlichen Patientinnen wurde auf die zweite Blut-

entnahme verzichtet. Die Gesamtmenge des gesammelten Urins wurde gemessen und neben der Sammelzeit notiert. Aus 3 ml Urin wurde dann nach der von GEIGER (1971) beschriebenen Äthanol-fällungsmethode ein Extrakt hergestellt und ebenfalls eingefroren.

Für die Untersuchungen post partum oder post abortum stellten sich folgende 12 Patientinnen zur Verfügung:

- 1) J.K., Labor-Nr. 521, 36 J., Interruptio durch Saugdrainage in der 9. SSW.

Grund: Bestrahltes Seminom des Ehemannes

- 2) M.B., Labor-Nr. 506, 40 J., Interruptio durch Sectio parva in der 11./12. SSW.

Grund: Vorangegangene einseitige Nephrektomie, jetzt Pyelonephritis der anderen Niere

- 3) M.G., Labor-Nr. 496, 19 J., Interruptio durch Sectio parva in der 20. SSW.

Grund: Extreme Strahlenbelastung durch Röntgen wegen eines Teratoms

- 4) E.R., Labor-Nr. 501, 31 J., Interruptio durch Sectio parva in der 24. SSW.

Grund: Geplante Cytostatica-Behandlung bei Spindelzell-sarkom am re. Fuß

- 5) A.W., Labor-Nr. 448, 21 J., Abortus in der 17. SSW

- 6) S.R., Labor-Nr. 370, 26 J., Abortus in der 22. SSW

- 7) M.K., Labor-Nr. 390, 21 J., Abortus in der 24. SSW

- 8) E.Z., Labor-Nr. 414, 32 J., Abortus in der 24. SSW.
- 9) A.K., Labor-Nr. 495, 19 J., Spontangeburt in der 38. SSW
- 10) R.B., Labor-Nr. 473, 21 J., Spontangeburt in der 40. SSW
- 11) B.S., Labor-Nr. 493, 28 J., Spontangeburt in der 41. SSW
- 12) A.W., Labor-Nr. 513, 34 J., Sectio caesarea in der
40. SSW.

Bei den Patientinnen mit Interruptio oder Sectio wurde kurz vor Beginn der Narkose die erste Blutentnahme durchgeführt, bei einigen noch zusätzlich einen Tag vorher; ebenso wurde möglichst noch vorher 24- oder 12-Std.-Urin gesammelt.

Bei den Patientinnen, die eine Fehlgeburt oder eine normale Entbindung hatten, erfolgte die erste Blutentnahme zu Beginn der Austreibungsperiode.

Die Zeitabstände für die Blutentnahmen post partum sind der jeweiligen Tabelle und den Abbildungen zu entnehmen. Die Zeitrechnung beginnt dabei mit der Entfernung der Placenta. Hatten die Patientinnen eine Infusionskanüle liegen, so wurde durch diese zumindest am ersten Tag p.p. das Blut entnommen, wobei die ersten 5 ml verworfen wurden.

Die Urine wurden p.p. fraktioniert gesammelt. Die Patientinnen mit einer operativen Entbindung bekamen routinemäßig für 4 Tage einen Dauerkatheter, so daß gleichzeitig mit jeder Blutentnahme der Urinbeutel gewechselt und die in der Zwischenzeit gesammelte Urinmenge gemessen werden konnte. Die anderen Patientinnen sammelten naturgemäß in größeren Portionen, einige Male wurde katheterisiert, bzw. unter Umständen auch auf eine Urinprobe verzichtet.

2. Methode

Die Bestimmung des HCG und des HPL erfolgte radioimmunologisch nach der Doppelantikörpermethode.

Verwendet wurden HCG Präparationen der Firma ORGANON, Oss, Holland, mit einem Gehalt von 10000 JU/mg entsprechend dem zweiten internationalen Standard und "pure" HPL der Firma LEDERLE, Pearl River, USA. Der 1. Antikörper wurde von uns hergestellt, indem Kaninchen mit teilweise gereinigten HCG-Präparationen (3400 JU/mg, SCHERING AG, Berlin) und dem "pure" HPL von LEDERLE immunisiert wurden.

Als 2. Antikörper wurde das donkey anti-rabbit-gammaglobulin der

WELLCOME Research Laboratories, Beckenham, England, verwendet.

Einzelzeiten über die Genauigkeit und Spezifität der Methode, vor allem über den Ausschluß von Kreuzreaktionen, sind der Arbeit von GEIGER et al. (1971) zu entnehmen.

Der Methode liegt folgendes Prinzip zugrunde:

Das Hormon reagiert mit einem spezifischen gegen es gerichteten Antikörper zu einem Komplex. Um diesen Komplex zu vergrößern und so zur Ausfällung zu bringen, wird ein unspezifischer, gegen den 1. Antikörper gerichteter zweiter Antikörper zugegeben.

Damit man eine quantitative Aussage bekommt, wird eine bestimmte Menge des Hormons mit Jod-125 markiert (siehe später) und der unbekannten Probe zugefügt. Markiertes und nicht markiertes Hormon konkurrieren jetzt um den 1. AK, der im Unterschuß vorhanden sein muß. Je mehr kaltes Hormon in einer Probe enthalten ist, umso mehr wird das markierte Hormon von dem Komplex verdrängt, und desto geringer ist dessen Aktivität. Anhand einer Standardkurve, die dadurch entsteht, daß man vorgegebene Mengen kalten Hormons dem radioaktiven Komplex zufügt und die Abnahme der Aktivität halb-logarithmisch aufzeichnet, kann man aus der später ge-

messenen Aktivität einer Probe auf deren Hormongehalt schließen.

Die Markierung erfolgte modifiziert nach der 1963 von GREENWOOD und HUNTER beschriebene Methode.

Dazu benötigte man:

1) 1 mCi "carrier-freies" Na-Jodid-125, Firma Hoechst

2) Phosphatpuffer 0,5 M nach Sörensen 0,02 ml

3) 5 μ HCG oder HPL

4) 25 mg Chloramin T gelöst in 10 ml 0,02 ml

Phosphatpuffer 0,05 M

5) 25 mg Na-Disulfid gelöst in 10 ml 0,05 ml

Phosphatpuffer 0,05 M

6) 100 mg Kaliumjodid gelöst in 10 ml 0,2 ml

Phosphatpuffer 0,05 M

Nach Pufferung und Zugabe des Hormons wurden die Jodid-Jonen durch Chloramin T zum elementaren, reaktions-fähigen Jod oxydiert. Damit begann die eigentliche Markierung, nämlich die Reaktion des Jod-125 mit dem Hormon. Dieser

Vorgang wurde nach 10 bis 20 Sekunden durch Zugabe von Natrium-Disulfid gestoppt, indem das Jod wieder zum Jodid reduziert wurde. Schließlich wurde noch zweimal mit der Kaliumjodidlösung nachgewaschen.

Der gesamte Inhalt des Reaktionsgläschens wurde nun mit einer Glaskapillare auf eine vorbereitete Sephadex-G-50-Säule (Länge 25 cm, Durchmesser 1 cm) aufgetragen und mit 0,07-molarem Veronalpuffer nachgespült. Um eine Jodierung des Sephadex zu verhindern, war die Säule vorher mit 1 ml 2%-igem Rinderalbumin abgesättigt worden. An dieser Säule erfolgte jetzt die Trennung des Hormon-Jod-Komplexes von den Jodid-Ionen, indem das Eluat in Fraktionen von je 1 ml aufgefangen wurde. Der erste Aktivitätsgipfel, der das markierte Hormon enthält, liegt erfahrungsgemäß zwischen dem 4. und 8. Röhrchen, in die deshalb bereits vorher je 1 ml einer 5%-igen Rinderalbuminlösung einpipettiert worden war. Der zweite Aktivitätsgipfel, der durch das Salz entsteht, folgte meistens nach dem 10. - 12. ml. Der Inhalt des (oder der) Röhrchen mit der höchsten Aktivität innerhalb des Hormongipfels wurde dann zu einer weiteren Reinigung auf eine Sephadex-G-200-Säule (Länge 50 cm, Durchmesser 1,5 cm) übertragen. Das Nachspülen er-

folgte hier mit 0,1 molarem Veronalpuffer mit Zusatz von 9 ‰ NaCl und 1 ‰ Rinderalbumin.

Das Eluat wurde wieder fraktioniert in 1 ml-Portionen aufgefangen, der Aktivitätsgipfel bestimmt, und der Inhalt der Röhrchen mit dem best gereinigten Hormon dann mit Phosphatpuffer so verdünnt, daß 10000 - 15000 cpm in 0,1 ml gezählt wurden. Diese Lösung wurde für die Standardkurve und für die Testansätze verwendet. Für die Ansätze wurden die eingefrorenen Serumproben und Urinextrakte wieder aufgetaut und davon jeweils 0,1 ml der nach folgendem Schema hergestellten Verdünnungen in ein Gläschen einpipettiert.

HCG-Serum und HCG-Urin:

SSW:	1.-4.	5.	6.-7.	8.-14.	15.-41.	
a.p.	1:1 1:10	1:10 1:100	1:100 1:1000	1:1000 1:10000	1:100 1:1000	
1-48 h p.p.	"	"	"	"	"	
48-96 h p.p.	"	1:1 1:10	1:10 1:100	1:100 1:1000	1:10 1:100	

HPL-Serum:

SSW:	1.-10.	11.-20.	21.-30.	31.-41.
a.p.	1:1 1:10	1:5 1:50	1:10 1:100	1:50 1:250
1-4 h p.p.	"	"	"	"
4 - 8 h p.p.	1:1	1:1 1:10	1:1 1:10	1:5 1:50
8-96 h	1:1	1:1	1:1	1:1

HPL-Urin:

SSW:	1.-10.	11.-20.	21.-30.	31.-41.
a.p.	1:1	1:1 1:10	1:1 1:10	1:1 1:10
1-4 h p.p.	"	"	"	1:10 1:50
4-8 h p.p.	"	1:1	1:1	1:1 1:10
8-96 h p.p.	"	"	"	1:1

Dann folgten 0,1 ml Phosphatpuffer 0,05 M mit 5‰ Rinderalbumin, 0,1 ml des 1. Antikörpers in einer Verdünnung von 1:100000 für HCG und 1:50000 für HPL und schließlich 0,1 ml der oben beschriebenen Lösung des markierten Hormons. Nach 4 Tagen Inkubationszeit bei 4° C wurde 0,1 ml des 2. Antikörpers (1:32 verdünnt) einpipettiert, ebenso 0,1 ml Kaninchenserum, das 1:200 verdünnt worden war, als "tracer" des Antikörpers und 0,1 ml einer 0,1molaren EDTA-Lösung.

Nach einer erneuten Inkubationszeit von ca. 24 Stunden bei 4° C wurde die freie von der gebundenen Aktivität getrennt, indem die Ansätze 20 Minuten bei 4500 U/min. zentrifugiert wurden, und der Überstand mit Hilfe einer an die Wasserstrahlpumpe angeschlossenen Glaskapillare abgesaugt wurde. Die Aktivität des Rückstandes wurde dann in einem Gamma-Counter gemessen.

Für die Standardkurve verfuhr man im Prinzip genauso, nur wurden hier anstelle der zu bestimmenden Körperflüssigkeit je 0,1 ml der Hormonverdünnungsreihe eingesetzt, die von 0,02 - 10 ng Hormon pro 0,1 ml reichte.

Alle Ansätze wurden als Doppelbestimmung, die Standardkurve sogar als Dreifachbestimmung durchgeführt.

Mit Hilfe der Standardkurve wurde für das Serum der Hormon-

gehalt in IU HCG, bzw. ng HPL pro ml berechnet; beim Urin erfolgte die Berechnung zweckmäßigerweise in IU HCG, bzw. ng HPL pro Stunde ausgeschiedenen Urins, damit auch bei verschiedenen Urinkonzentrationen eine allgemein gültige Aussage gemacht werden konnte.

Die Berechnung der renalen Hormonclearance erfolgte nach der Formel

$$\frac{c_{\text{Urin}} \left[\text{IU, bzw. ng/ml} \right] \times V_{\text{Urin}} \left[\text{ml} \right]}{t \left[\text{min} \right] \times c_{\text{Serum}} \left[\text{IU, bzw. ng/ml} \right]} = \text{Cl.} \left[\text{ml/min} \right] .$$

3. Ergebnisse

A. Ergebnisse der HCG-Untersuchungen während der Schwangerschaft

1. HCG im Serum (1. - 41. SSW):

Da die Berechnung der Schwangerschaftswochen mit dem ersten Tag der letzten Periode beginnt, sind die Werte während der ersten drei Wochen noch vor Beginn der HCG-Produktion gemessen, wenn man voraussetzt, daß die Patientin einen 28-tägigen Zyklus hat. Wegen der Kreuzreaktion des HCG mit dem LH ist auf diese Weise mit dem HCG-Antikörper das LH nachgewiesen worden. Ab der. 5. SSW, also 2 - 3 Wochen nach der vermuteten Ovulation und bereits wenige Tage nach der Implantation beginnen die Werte über die üblichen LH-Spiegel anzusteigen, d.h. um diese Zeit beginnt bereits die HCG-Produktion. Wie aus Tabelle 1 und 3, sowie Abbildung 1 und 3 ersichtlich ist, steigen dann die HCG-Werte steil an, bis sie in der 11. SSW ein absolutes Maximum mit einem Wert von 360 ± 138 IU/ml erreichen. Danach folgt ein etwas weniger steiler Abfall bis zur 14. SSW und schließlich ab der 15./16. SSW ein etwa horizontaler Kurvenverlauf, der je nach der individuellen Ausgangslage der Patientin zwischen 5 und 100 IU/ml liegt. Der in Abb. 1 angedeutete kleinere zweite Gipfel zwischen der 32. und 36. SSW hält statistischen

Berechnungen nicht stand ($p > 0,05$). Allgemein zeigt sich nach dem Gipfel (8. - 14. SSW) bis zum Ende der Schwangerschaft eine so große individuelle Streubreite, daß selbst extrem niedrige HCG-Spiegel nicht unbedingt pathologisch sein müssen. Nur solchen Werten, die zwischen der 8. und 14. SSW, also während des peaks, eindeutig unterhalb der Norm liegen, kommt eine diagnostische und prognostische Bedeutung zu. Das zeigen folgende Patientinnen:

F.C., Labor Nr. 169, 30 J.

Leere Anamnese. Eine Woche nach der Blutentnahme, die in der 8. SSW erfolgte und nur 0,45% des errechneten Durchschnittswertes für HCG aufweist (s. Tab. 1), kam die Patientin mit massiven Blutungen und offenem CK zur stationären Aufnahme. Diagnose: Abortus incompletus. Das durch eine Abrasio gewonnene Material ergab histologisch eine syncytiale Endo- und Myometritis post abortum.

K.U., Labor-Nr. 487, 26 J.

Anamnese: Wegen Retroflexio und Retroversio uteri Aufrichtung in Narkose und Hodgepessar.

Blutentnahme in der 9. SSW. Die HCG-Werte zeigen 30% der Norm im Serum und 43% der Norm im Urin. Auch das HPL ist

mit 8,8% extrem erniedrigt. 5 Wochen später stationäre Aufnahme wegen Verdacht auf missed abortion. Bei der Abrasio wurde ein 1 cm langer Fetus herausgeholt. Histologie des Abradats: Nekrotische, drüsenarme Decidua, stark regressiv veränderte Chorionzotten.

P.J., Labor-Nr. 325, 34 J.

Anamnese: Zwei vorangegangene Aborte; durch Hysterosalpingographie festgestellter angedeuteter Uterus arcuatus.

Blutentnahme in der 14. SSW. Der HCG-Spiegel entspricht nur 15%, der HPL-Spiegel nur 3,6% des jeweils berechneten Durchschnitts. 9 Tage später stationäre Aufnahme mit Blutungen wegen Verdacht auf missed abortion. Nach einer weiteren Woche Abrasio. Histologie: Stark nekrotisch veränderte Decidua; fetale Elemente waren nicht mehr erkennbar.

Die Patientin mit der Labor-Nr. 331, deren Serum in der 13. SSW 0,57% des HCG- und 1% des HPL-Durchschnitts aufweist, kam leider nicht mehr in unsere Klinik, so daß der Ausgang dieser Schwangerschaft nicht bekannt ist.

Eine Besonderheit bietet die Patientin A.G., Labor-Nr. 362:

Anamnese: 31-jährige Patientin, 3 vorausgegangene Aborte

jeweils zwischen mens I und II, eine Totgeburt in der 29. SSW. Zwischen der 3. und 4. Schwangerschaft Konisation, die eine anatomisch sehr veränderte, stark vernarbte Portio zur Folge hatte. Chromosomenuntersuchungen der beiden Ehepartner waren normal, ebenso waren alle Teste auf Toxoplasmose, Listeriose und M. Bang negativ. Rh-Konstellation. Ende 1970 wurde die Patientin zum 5. Mal schwanger. In der 12. und 13. SSW wurden insgesamt drei Seren und zwei Urine auf ihren HCG- und HPL-Gehalt untersucht, nachdem eine Cerclage nach Shirodkar durchgeführt worden war.

Ergebnis: Das Serum weist nur 1,8% bzw. 2,9%, der Urin nur 0,8% bzw. 0,5% des durchschnittlichen HCG-Gehaltes auf. Das Auffallende allerdings ist, daß die HPL-Werte mit 520, 543 und 590 ng/ml Serum vollkommen normal sind. Dabei sollte eigentlich - wie in der Einleitung erklärt und wie es auch bei den drei vorher genannten Patientinnen der Fall war - ein HPL-Abfall das erste Warnzeichen für die Gefährdung der Schwangerschaft sein. Bei dieser Patientin lag also nur ein isolierter HCG-Mangel vor.

Zur Zeit der Blutentnahme und noch weitere 14 Tage waren die kindlichen Herztöne mit dem Dopton-Gerät gut zu hören, auch spürte die Patientin bereits Kindsbewegungen. Einen Monat später waren die kindlichen HT nicht mehr nachweisbar.

Nach weiteren 5 Wochen mußte schließlich wegen Blutungen, Wehentätigkeit und Blasensprung der Shirodkarfaden gelöst werden, worauf es dann in der 24. SSW zur Spontangeburt eines toten, 720 g schweren und 33 cm langen Mädchens kam. Das Material der Nachtastung ergab eine blutig durchsetzte Decidua und Placenta mit intravillöser Fibrinablagerung.

Zur Zeit der Abfassung der Arbeit ist die Patientin zum 6. Mal schwanger. Sie befindet sich jetzt in der 26. SSW. In der 16. SSW wurde diesmal eine Cerclage nach Shirodkar und eine Szendi-Naht gelegt. Bis jetzt scheint die Schwangerschaft noch intakt zu sein. Aus technischen Gründen konnten diesmal keine Hormonwerte bestimmt werden.

2. HCG im Urin (1. - 41. SSW):

Die nach SSW geordneten HCG-Konzentrationen sind den Tabellen 2 und 5 und den Abbildungen 2 und 4 zu entnehmen.

Auch im Urin ergibt sich analog dem Serum zunächst ein Anstieg abder 5. SSW, dann ein Gipfel zwischen der 8. und 14. SSW, dessen Maximum mit 62325 ± 16250 IU/Std. ebenfalls in der 11. SSW liegt, und schließlich wieder ein Abfall

der allerdings nach Abb. 4 steiler zu verlaufen scheint als in den entsprechenden Seren. Im Gegensatz zum Serum zeigt die Urinkonzentration, die sich zwischen der 16. und 33. SSW auf ein Mittel von etwa 2000 bis 4000 IU/Std. einpendelt, gegen Ende der Schwangerschaft, zwischen der 34. und 41. SSW, einen erneuten eindeutigen Anstieg auf einen Durchschnitt von 7000 IU/Std., der nach dem Student's t-Test statistisch hoch signifikant ist ($p < 0,01$).

Allerdings ist auch im Urin die Streuung nach dem initialen Hormongipfel sehr groß.

3. HCG-Clearance (1. - 41. SSW):

Für die 1. - 41. SSW wurden insgesamt 110 Clearance-Bestimmungen durchgeführt, deren Werte aus Tabelle 6 und 7 ersichtlich sind.

Wenn man annimmt, daß das in den ersten drei Wochen bestimmte Hormon in Wirklichkeit LH ist, so ergibt sich für diese Zeit eine LH-Clearance von 0,128 ml/min. ($\pm 0,132$ ml/min). Bemerkenswert ist, daß sich in den folgenden 4 Wochen,

in denen sicher bereits HCG nachgewiesen wird, die Clearance nicht signifikant ändert, sondern der LH-Clearance gleicht ($p > 0,05$).

Erst mit Beginn des HCG-Gipfels ab der 8. SSW steigt die Clearance hoch signifikant ($p < 0,01$) auf $1,9095 \pm 1,3346$ ml/min an. Obwohl - wie aus Abb. 3 ersichtlich - der Hormonabfall nach der 11. SSW im Serum langsamer zu verlaufen scheint als im Urin, ändert sich die Clearance trotzdem nicht signifikant ($p > 0,05$), sondern bleibt bis zum Ende der Schwangerschaft unverändert, da auch der in Tabelle 7 berechnete erneute Anstieg zwischen der 37. und 41. SSW wegen der geringen Anzahl der Bestimmungen statistisch nicht zu verwerten ist ($p > 0,05$). Grundlage dieser Clearance-Berechnungen waren die Werte aus Tab. 1 und 2, sowie aus den Abbildungen 1 und 2.

So ergibt sich also für die 1. - 7. SSW eine LH/HCG-Clearance von $0,2413 \pm 0,3115$ ml/min ($n = 19$) und für die 8. - 41. SSW einheitlich eine HCG-Clearance von $1,9503 \pm 1,409$ ml/min ($n = 91$).

B. Ergebnisse der HPL-Untersuchungen während der Schwangerschaft

1. HPL im Serum (1. - 41. SSW):

Die entsprechenden Werte sind Tabelle 1 und 4, sowie den Abbildungen 5 und 7 zu entnehmen.

Vor der 6. SSW kann bis auf einen Fall (Nr. 291) kein HPL im Serum nachgewiesen werden. Die Empfindlichkeit der Bestimmung betrug 1 ng/ml. Bei der Patientin S.G., Labor-Nr. 353, fällt der Test sogar bis zur 8. SSW negativ aus, ohne daß dies eine klinische Bedeutung hatte.

Ab der 7. SSW, also ca. 14 Tage nach dem ersten positiven HCG-Nachweis, beginnt dann eine nachweisbare HPL-Produktion. Es folgt ein sehr rascher Anstieg etwa bis zur 26. SSW, allerdings mit großer Streubreite unter den einzelnen Patienten. Danach mündet die Kurve allmählich in eine Art Plateau ein, dessen Mittelwert 5094 ± 1505 ng/ml beträgt ($n = 84$), das aber noch eine leicht ansteigende Tendenz zeigt. Einzelwerte gehen bis zu 8000 ng/ml. Die Streuung innerhalb dieses Plateaus ist relativ gering. Auch gegen Ende der Schwangerschaft zeigt sich keine Änderung, sondern die Werte bleiben bis zur 41. SSW nahezu gleich.

Wie in der Einleitung beschrieben wurde, bedeuten erniedrigte HPL-Werte eine Gefährdung der Schwangerschaft. Allerdings ist es fast unmöglich, anhand von Einzelbestimmungen für den Anfang des ansteigenden Teils der Kurve Normwerte zu finden und definitiv zu sagen, ab wann ein Wert als pathologisch zu gelten hat.

Eigentlich erst jenseits der 12. und 13. SSW kann man u.U. Schlüsse aus extrem niedrigen HPL-Spiegeln ziehen. Unter diesem Aspekt fielen bei unseren Untersuchungen 5 Fälle auf, von denen 3 (13. SSW Nr. 331, 18. SSW Nr. 212 und 23. SSW Nr. 243) leider nicht verfolgt werden konnten, da die Patientinnen Ausländer waren und nicht mehr in unsere Klinik kamen.

Die Patientin P.J. (Labor-Nr. 325), die in der 14. SSW nur 3,6% des für diese Woche errechneten Durchschnitts aufweist, ist bereits bei den HCG-Untersuchungen erwähnt worden.

Auffällig ist noch der Befund von der Patientin G.K., Labor-Nr. 205, 27 J.: Bei ihr wurde in der 29. SSW, also bereits zu Beginn des HPL-Plateaus, eine Blutprobe entnommen. Abgesehen davon, daß das HCG extrem niedrig war, was aber um diese Zeit nicht unbedingt etwas zu bedeuten hat, zeigt

auch der HPL-Wert mit 45 ng/ml anstatt ca. 5000 ng/ml eine extreme Verminderung auf 0,8%. Trotzdem kam es zu einer regelrechten Austragung des Kindes. Am Termin mußte wegen einer Alteration der kindlichen HT eine Vakuumextraktion durchgeführt werden. Zur Welt kam ein pädatrophisches, blau-asphyktisches Mädchen mit einem Gewicht von 3200 g und einer Länge von 51 cm. Das Fruchtwasser war erbsbrei-artig. In den folgenden Tagen entwickelte das Kind eine Hepatosplenomegalie ungeklärter Ursache (WaR der Mutter negativ) und verfiel mehr und mehr, so daß es in die Kinderklinik verlegt werden mußte. Dort starb es 5 Tage später.

2. HPL im Urin (1. - 41. SSW):

Wie aus Tabelle 2 und Abbildung 6 ersichtlich ist, verhält sich das Hormon im Urin vollkommen anders als im Serum. Nur in 44 von insgesamt 233 Urinen konnte überhaupt HPL nachgewiesen werden, die anderen 189 Proben fielen negativ aus, d.h. die Konzentration des Hormons lag unter 1 ng/ml. Um einen graphisch darstellbaren Punkt zu bekommen, wurde bei den negativen Urinen bei der Umrechnung auf ng/Std.. ein Wert von kleiner als 1 ng/ml zugrunde gelegt, so daß die hohlen Kreise in Wirklichkeit "kleiner als" bedeuten.

Die erste nachweisbare HPL-Ausscheidung findet sich in der 11. SSW bei der Patientin 218, deren Urine aber im Laufe der nächsten Wochen teilweise wieder negativ werden. Das gleiche Phänomen zeigen noch einige andere Patientinnen (Nr. 178, 184, 202, 291, 359, 375): Auch sie haben abwechselnd einen positiven und negativen HPL-Nachweis im Urin. Bei anderen dagegen findet sich trotz fortlaufender wochenlanger Kontrollen (Nr. 76 und 353) nie eine HPL-Ausscheidung. Anscheinend ist also - im Gegensatz zum HCG - eine nennenswerte HPL-Ausscheidung im Urin während der Schwangerschaft nicht obligat..

Auffällig ist allerdings, daß sich gegen Ende der Schwangerschaft, etwa gleichzeitig mit dem Erreichen des Hormon-Plateaus im Serum, die positiven Proben häufen. Während es auf die 1. - 41. SSW bezogen nur ca. 20% waren, finden sich innerhalb der letzten 10 Wochen in etwa 65% der entsprechenden Fälle messbare HPL-Mengen im Urin, was einen signifikanten Anstieg bedeutet ($p < 0,05$). Der für diese Zeit berechnete Durchschnitt beträgt 125 ± 140 ng/Std. ($n = 21$), das sind 0,07% des entsprechenden Serumspiegels.

3. HPL-Clearance (12. - 41. SSW):

Da sovieler Urine - und für die ersten sechs Wochen auch die Seren - negativ ausfielen, konnten anstatt 110 Clearance-Bestimmungen wie beim HCG nur 17 HPL-Clearance-Werte für die 12. - 41. SSW berechnet werden. Der daraus ermittelte Durchschnitt beträgt für die HPL-Clearance $0,000631 \pm 0,000509$ ml/min (Vertrauensbereich : $0,0004197 - 0,0008437$).

C. Ergebnisse der HCG-Untersuchungen nach Beendigung der Schwangerschaft

1. HCG im Serum:

Wie bereits früher erwähnt, wurden die Seren und Urine von 4 Patientinnen nach Interruptio (9. - 24. SSW), von 4 Patientinnen nach Fehlgeburt (17. - 24. SSW) und von vier Patientinnen nach normaler Entbindung (38. - 41. SSW) untersucht.

Die gemessenen Werte sind Tabelle 8 zu entnehmen. Graphisch dargestellt wurde der Verlauf von drei Patientinnen (siehe Abb. 8 - 10): Während der Hormongipfels (9. SSW), in der

Mitte der Schwangerschaft (20. SSW) und zum errechneten Geburtstermin (Sectio in der 40. SSW).

Grundsätzlich zeigen alle Fälle, wie zu erwarten war, einen stetigen Abfall des HCG-Spiegels im Serum. In der 9. SSW (Tab. 8/1) verläuft er etwas flacher als in der späteren Schwangerschaft. Die Ergebnisse der Patientin M.B., 11./12. SSW (Tab. 8/2), sind nur unter Vorbehalt zu bewerten, da in diesem Fall die Interruptio wegen eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt werden mußte. Diese mangelnde Ausscheidungsfähigkeit zeigt sich auch in dem initialen Anstieg des Serum-HCG p.p.. Die Patientin E.R. (Tab. 8/4) kam postoperativ ins Lungenödem, so daß ihr mehrere Ampullen Lasix gespritzt werden mußten. Die Patientinnen E.Z. und A.W. (Tab. 8/8 und 8/12) hatten einen über das übliche Maß hinausgehenden Blutverlust, der im Falle der Sectio sogar zwei intraoperative Bluttransfusionen zur Folge hatte. Unter Berücksichtigung dieser Störfaktoren kann man trotzdem sagen, daß es für die Form des Kurvenabfalls p.p. keine Rolle spielt, ob die Schwangerschaft auf künstlichem oder natürlichem Wege, zu früh oder am Termin beendet wurde. Durchschnittlich fällt der HCG-Spiegel im Serum innerhalb der ersten vier Stunden p.p. um 50%. Nach 24 Stunden sind noch 15%, nach 96 Stunden nur noch 1% des Ausgangswertes

vorhanden. Trägt man dies in ein halblogarithmisches Koordinatensystem ein, so kann man die Kurve in drei Abschnitte unterteilen, denen drei verschiedene Halbwertszeiten entsprechen: Nach dem schnellen initialen Abfall mit einer Halbwertszeit von 4 Stunden folgt ein flacherer Teil, der etwa bis zur 24. Std. p.p. reicht und einer 2. Halbwertszeit von 14 Stunden entspricht. Schließlich mündet die Kurve in eine fast zur Abszisse parallelen Gerade, deren Ende wir nicht feststellen konnten, da die Untersuchungen nach 96 Stunden abgebrochen wurden. Dieser letzte Teil entspricht einer Halbwertszeit von 20 Stunden.

2. HCG im Urin:

Die Abnahme der Urinausscheidung p.p. verläuft in etwa parallel zum Absinken des Serumspiegels. Allerdings erfolgt die Abnahme nicht so gleichmäßig, obwohl zumindest bei den Patientinnen mit Dauerkatheter korrektes Sammeln gewährleistet war. Da außerdem oft der Ausgangswert a.p. fehlt, wurde hier auf die entsprechenden prozentualen Berechnungen verzichtet. Während des HCG-Gipfels sind jedoch nach 96 Stunden noch etwa 1000 IU/Std., bei den Patientinnen ab der 20. SSW weniger als 100 IU/Std. vorhanden.

3. HCG-Clearance:

Die Clearance-Werte für HCG (s. Tab. 8) folgen keinem bestimmten Schema bezogen auf die einzelnen Stunden p.p.. Grundsätzlich aber ist die Clearance p.p. mit $5,1733 \pm 3,009$ ml/min ($4,2349 - 6,1117$) zweieinhalb mal größer als a.p.. ($p < 0,01$).

D. Ergebnisse der HPL-Untersuchungen nach Beendigung der Schwangerschaft

1. HPL im Serum:

Die p.p. gefundenen Werte sind ebenfalls Tabelle 8 zu entnehmen. Der Verlauf wurde bei denselben Patientinnen wie beim HCG graphisch dargestellt; er ist aus den Abbildungen 11 - 13 ersichtlich.

Wie man sieht, folgt die Eliminierung dieses Hormons einem anderen Schema als das HCG. Bei den beiden Patientinnen in der Frühschwangerschaft liegen nach 30 Minuten nur noch 20% des HPL vor, nach einer Stunde ist nichts mehr nach-

weisbar (s. Tab. 8/1 und 8/2 und Abb. 11). Hierin unterscheidet sich die zweite Patientin mit der Niereninsuffizienz nicht von der ersten.

Die anderen Patientinnen, die entsprechend der späteren Schwangerschaftswoche einen höheren Ausgangswert haben, weisen nach einer Stunde p.p. noch 12,5%, nach 4 Stunden 0,9% und sogar nach 4 Tagen noch geringe Mengen des Hormons (0,07%) auf.

Damit ergibt sich für die erste halbe Stunde p.p. ein rapider Abfall mit einer Halbwertszeit von 12 Minuten. Bis zur 4. Stunde fällt der Hormonspiegel etwa alle 60 Minuten um die Hälfte, dann wird die Eliminierung immer langsamer, bis sich nach dem ersten Tag p.p. eine Halbwertszeit von 72 Stunden ergibt.

Auch hier ist - wie beim HCG - die Kurvenform immer gleich, unabhängig davon, auf welche Weise und in welcher Woche die Schwangerschaft beendet wurde.

2. HPL im Urin

Wie beschrieben, findet sich während der Schwangerschaft keine nennenswerte HPL-Ausscheidung im Urin. Der höchste gemessene Wert beträgt 566 ng/Std.

Sobald aber die Placenta auf irgendeine Weise entfernt ist, erscheint das Hormon in riesigen Mengen im Urin. Selbst die beiden Patientinnen in der Frühschwangerschaft, die nur geringe Serumspiegel aufweisen, und deren Urine vor der Interruptio negativ waren, scheiden plötzlich 2700, bzw. 9500 ng/Std. aus. Sogar nach 10 Stunden, wenn die entsprechenden Seren schon negativ geworden sind, finden sich noch über 100 ng/Std.. In höheren Schwangerschaftswochen können mit steigendem HPL-Gehalt im Serum sogar 40000 bis 60000 ng/Std. in den ersten beiden Stunden p.p. nachgewiesen werden. Dann folgt ein noch schnellerer Abfall als im Serum, bis nach 10 bis 24 Stunden das Hormon aus dem Urin wieder verschwunden ist.

3. HPL-Clearance:

Als Folge der großen HPL-Mengen im Urin p.p. steigt auch die Clearance in dieser Zeit auf durchschnittlich 2,2306

$\pm 2,6141 (1,1001 - 3,3611)$ ml/min an. Das ist das 3700-fache der HPL-Clearance während der Schwangerschaft.

4. Diskussion

Nach der Entdeckung des HCG im Jahre 1927 wurden zunächst jahrelang biologische Nachweise dieses Hormons durchgeführt. Es ist nicht Aufgabe dieser Arbeit, auf die dabei verwendeten einzelnen Methoden einzugehen, deshalb sei nur auf folgende Literaturstellen hingewiesen: ALBERT and BERKSON (1951), ASCHHEIM und ZONDEK (1927), BORTH et al. (1970), BORTH et al. (1958), BRODY (1962), GRAY and BACHARACH (1967), HON and MORRIS (1956). Als Nachweismethoden einer Schwangerschaft hatten sie durchaus ihre Berechtigung, aber um quantitative Aussagen zu machen, variierten die Ergebnisse zu sehr. Vor allem der Ovar-Hyperämie-Test scheint am ungenauesten zu sein (DICZFALUSY and LORAINÉ, 1955; GRAY and BACHARACH, 1967). Deswegen wurden in den letzten Jahren verschiedene immunologische Nachweisreaktionen entwickelt (ARENDS, 1971; BORTH, 1970; BRODY, 1966; CROSIGNANI et al.,

1970; GRAY and BACHARACH (Ed.), 1967; HALPERN et al., 1971; THOMAS and FERIN, 1968), von denen das Prinzip des Hämagglutinations-Hemmtest in Form des "Pregnosticon" für semiquantitative HCG-Untersuchungen Eingang als Routine-Methode in die Klinik gefunden hat. Für wissenschaftliche Fragestellungen werden die wesentlich empfindlicheren und genaueren radioimmunologischen Methoden angewandt. Auch das HPL kann am exaktesten immunologisch bzw. radioimmunologisch bestimmt werden, (BECK et al., 1965; BACHLER et al., 1969; CROSIGNANI et al., 1970; FRANTZ et al., 1965; GENAZZANI et al., 1969, 1971; LEAKE and BURT, 1969; LETCHWORTH et al., 1971; NAKAMURA et al., 1970; SPELLACY, 1972; THEPPISAI et al., 1971; VARMA et al., 1970; ZUCKERMAN et al., 1970), da bei diesem Hormon wegen der vierfältigen biologischen Effekte (s. Allgemeinen Teil) mehrere Tests parallel zu einander durchgeführt werden müßten, um alle Teilwirkungen zu erfassen.

Allerdings haben auch die immunologischen Methoden einige Nachteile. Es besteht z.B. die Gefahr der Kreuzreaktion mit immunologisch verwandten Hormonen, im Falle des HCG mit dem LH (BRODY and CARLSTRÖM, 1962; MISHELL et al., 1963; ROBYN et al., 1966), und im Falle des HPL mit dem STH (BECK et al., 1965; BURT et al., 1970; FRIESEN et al., 1969; GRAY and BACHARACH, 1967; JOSIMOVICH and MacLAREN, 1962;

KAPLAN and GRUMBACH, 1964, 1965; LEAKE and BURT, 1969; LI, 1972; SAMAAAN et al, 1966; SHERWOOD et al., 1972).

Sie kann aber durch Auswahl eines spezifischen Antiserums, dessen Produktion im immunisierten Tier dem Zufall unterliegt, auf ein Mindestmaß reduziert werden. Außerdem treten das LH und das STH mengenmäßig den Schwangerschaftshormonen gegenüber so zurück, daß in diesen beiden Fällen eine eventuelle Kreuzreaktion keine Konsequenzen hätte. Der HPL-Spiegel z.B. beträgt etwa das 1000-fache des STH-Spiegels, der bei durchschnittlich 5 ng/ml Serum liegt (FRIESEN, 1965; HUNTER and GREENWOOD, 1962).

Problematischer ist die Frage, ob das immunologisch bestimmte Molekül mit dem biologisch aktiven identisch ist. Für das HPL existieren darüber keine Untersuchungen, aber es liegen entsprechende Ergebnisse über das HCG vor, die wir vor allem HOBSON und WIDE (1962, 1964, 1967, 1968) und MATTHIES et al. (1971) verdanken. Sie stimmen überein, daß das biologisch und immunologisch nachgewiesene HCG nicht identisch sein muß.

Da aber der Unterschied zwischen biologisch und radioimmunologisch bestimmtem HCG gleichbleibt, spielt diese Tatsache keine Rolle, solange man nur eine der beiden Methoden anwendet.

Während der ersten drei Schwangerschaftswochen ist bei unserer Methode mit ziemlicher Sicherheit anstatt HCG LH nachgewiesen worden, was auch WIDE bereits 1962 mit einem nach BOYDEN modifizierten Hämagglutinations-Hemmtest beobachtet hat (WIDE, 1962). Die 4. SSW zeigt schon einen auf etwa das Doppelte erhöhten Wert im Serum. Um diese Zeit beginnt wahrscheinlich die erste HCG-Produktion - SMITH (1951) fand z.B. schon zwischen dem 19. und 28., MARSHALL et al. (1968) am 25. Tag post menstruationem geringe Spuren des Hormons - , jedoch ist bestimmt prozentual gesehen noch ein großer Teil davon LH. Wie MARSHALL et al. (1968) fanden auch wir einen gegenüber dem Serum um 2 Tage verspäteten Anstieg des HCG im Urin. Derselbe Autor berechnete für die 4. - 7. SSW in Serum und Urin eine Verdoppelung der HCG-Mengen in 1,7 Tagen. GEIGER et al. (1969) kam etwa zu demselben Ergebnis. Auch wir konnten für die ersten Schwangerschaftswochen etwa alle zwei Tage eine Zunahme des HCG sowohl im Serum wie auch im Urin um den Faktor 1,5 beobachten.

Von der 7. zur 8. SSW allerdings ändert sich unseren Untersuchungen zufolge die renale HCG-Clearance schlagartig, was eine Verschiebung des Hormons zum Urin hin bedeutet.

Der vorher gemessene Wert stimmt mit der von KELLER (1966) ermittelten LH-Clearance von 0,14 ml/min recht gut überein. Unser Wert betrug 0,128 ml/min für die 1. - 3. und 0,2413 ml/min für die 1. - 7. SSW. Entsprechend der Zunahme der HCG-Clearance mit der 8. SSW auf etwa das 10-fache steigt auch die Urinexkretion in einer Woche auf das 7,5-fache, während sich der Serumspiegel in dieser Zeit nur knapp verdoppelt. Danach verlaufen Serum und Urin - wie auch in der Literatur beschrieben (CROSIGNANI et al., 1971; MARSHALL et al., 1968; MISHELL et al., 1963; SMITH et al., 1951) - wieder parallel. Das bedeutet, sie bilden zunächst zwischen der 8. und 14. SSW einen Gipfel. Die Angaben über den Scheitelpunkt schwanken etwas: BRODY und CARLSTRÖM (1962) fanden ihn um den 70. Tag, FAIMAN et al. (1968) am 80. Tag, SMITH et al. (1951) ebenfalls am 70. Tag, WIDE (1962) zwischen dem 60. und 80. Tag, und MARSHALL et al. (1968) beobachteten ein Plateau zwischen dem 45. und 70. Tag. Unsere eigenen Untersuchungen ergaben ein absolutes Maximum zwischen dem 70. und 80. Tag. Die von uns gefundenen HCG-Mengen liegen allerdings z.T. über den in der Literatur beschriebenen. BRODY und CARLSTRÖM (1962) ermittelten als höchsten Wert während des Gipfels 60 IU/ml Serum, CROSIGNANI et al. (1971) 29 IU/ml

und MISHELL et al. (1963) 100 IU/ml. Nur SMITH (1951) übertrifft mit 500 - 650 IU/ml den von uns gefundenen Durchschnitt von 360 IU/ml Serum. Unsere gemessenen Urinwerte liegen ebenfalls mit einem durchschnittlichen Maximum von 60000 IU/Std. während des peaks höher als die anderweitig angegebenen (GRAY and BACHARACH, 1967). Sogar SMITH (1951) bleibt mit 8000 - 18000 IU/Std. deutlich unter unserem Wert. Man kann das zum Teil mit der Verschiedenheit der immunologischen Methoden erklären. CROSIGNANI benutzte z.B. auch eine radioimmunologische Methode, während die anderen Autoren z.T. die Komplement-Bindungsreaktion oder den Hämagglutinations-Hemmtest anwendeten. Einen großen Einfluß hat die Reinheit und die Spezifität des verwendeten Hormons und des Antikörpers.

Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft beobachteten BRODY (1962) und MISHELL (1963) im Serum zwischen der 31. und 36. SSW einen zweiten kleineren Gipfel und zum Termin hin wieder einen Abfall. FAIMAN (1968) und CROSIGNANI (1971) fanden dagegen einen allgemeinen Anstieg gegen Ende der Schwangerschaft, was bei unseren Untersuchungen im Serum nicht der Fall war. Allerdings schien es auch bei unseren Patientinnen zwischen der 32. und 36. SSW zu einem zweiten

kleinen peak zu kommen, der aber statistisch nicht signifikant war ($p > 0,05$). Nur im Urin konnte ein erneuter Anstieg gegen Ende der Schwangerschaft, zwischen der 34. und 41. SSW, statistisch bewiesen werden ($p < 0,01$).

Die erwähnten Autoren stimmen aber alle darin überein, daß die Streubreite in der zweiten Schwangerschaftshälfte sehr groß ist - BRODY (1965) gibt für das Serum einen Bereich von 1 - 70 IU/ml, SMITH (1951) 10 - 100 IU/ml an - und daß dementsprechend sehr niedrige HCG-Spiegel nur in der ersten Hälfte als pathologisch zu gelten haben. Das wurde auch von uns an vier Patientinnen bewiesen. Daß eine davon, Frau A.G., mit stark erniedrigten HCG-Werten in Serum und Urin in der 12. und 13. SSW und mit nachfolgender Fehlgeburt in der 24. SSW trotzdem normale HPL-Spiegel aufwies, stellt, wie bereits gesagt, eine Besonderheit dar. Da aber HCG und HPL möglicherweise (s. Allgem. Teil und MIDGLEY and PEARS, 1962) in verschiedenen Zellen der Placenta produziert werden, ist es durchaus vorstellbar, daß bei dieser Patientin auf irgendeine Weise entweder nur die Langhans'schen Zellen geschädigt sind oder durch einen Enzymdefekt die HCG-Synthese blockiert ist, so daß ein isolierter HCG-Mangel resultiert. Falls das die Ursache der habituellen Aborte der Patientin ist, könnte eine therapeutische

Konsequenz in der Substitution des fehlenden Hormons bestehen. Der theoretischen Möglichkeit, daß es sich hier nur um ein immunologisch inaktives, aber biologisch wirksames Molekül gehandelt haben könnte, widerspricht die Tatsache, daß es schließlich doch zur Fehlgeburt kam.

Daß unsere Urinwerte im Verhältnis höher liegen als die Serumwerte, erklärt auch die von uns berechnete hohe renale HCG-Clearance. Die in der Literatur erwähnten Angaben schwanken zwischen 0,66 und 1,0 ml/min (APOSTOLAKIS und VOIGT, 1965; CROSIGNANI et al., 1971; GRAY and BACHARACH, 1967; KELLER, 1966; LORAINE, 1950; MIDGLEY and JAFFE, 1968; WIDE and GEMZELL, 1960), während wir mit 1,95 ml/min bei 91 Untersuchungen fast den doppelten Wert errechneten. Der zwischen der 7. und 8. SSW erfolgende plötzliche Anstieg wurde bisher noch nicht beschrieben, vermutlich weil die bisherigen Untersuchungen nicht zwischen den einzelnen Schwangerschaftswochen differenzierten.

Über das Verhalten des HCG post partum existieren mehrere Publikationen (FAIMAN et al., 1968; GEIGER et al., 1969; GRAY and BACHARACH, 1967; MIDGLEY and JAFFE, 1968; RIZKALLAH et al., 1969; SLOTH and STAKEMANN, 1971; WIDE et al., 1968;

YEN et al., 1968). Bis auf FAIMAN (1968) und WIDE (1968), die nach exogener Zufuhr des Hormons nur eine Halbwertszeit von 6 bzw. 8 Stunden berechneten, fanden die anderen Autoren zwei verschiedene Exponentialkurven, denen das Hormon p.p. folgt. Daraus resultieren zwei Halbwertszeiten, zunächst eine relativ kurze direkt nach der Geburt und eine längere noch Tage danach. RIZKALLAH (1969) errechnete nach i.m. oder i.v. Applikation von HCG bei Männern und nichtschwangeren Frauen eine erste Halbwertszeit von ca. 5 Stunden und eine zweite von 23 - 24 Stunden. SLOTH (1971) fand nach Schwangerschaftsunterbrechungen Zeiten von 8 und 30 Stunden, YEN et al. (1968) 11 und 23 Stunden und MIDGLEY und Jaffe (1968) für die ersten drei Tage eine Halbwertszeit von etwa 9 Stunden und anschließend von 37 Stunden. Wir fanden zusätzlich für die ersten vier Stunden p.p. eine noch kürzere Halbwertszeit von 4 Stunden. Dann fällt der HCG-Spiegel bei unseren Patientinnen am ersten Tag alle 14 Stunden, danach alle 20 Stunden um die Hälfte. Als Erklärung für die drei Abschnitte der Kurve bietet sich die "Compartment-Theorie" an (MIDGLEY and JAFFE, 1968; YEN et al., 1968). Sie besagt, daß das Hormon zunächst rasch aus dem "inner compartment" entfernt wird - das entspricht dem Plasmavolumen -, und daß sich dann ein Gleichgewicht zwischen den verschiedenen compartments (Extra- und Intrazellulär-Raum) einstellt,

das zu der erwähnten endgültigen Halbwertszeit führt.

Wann das Hormon endgültig aus Serum und Urin verschwunden ist, konnten wir selber nicht feststellen, da unsere Untersuchungen nach 96 Stunden aufhörten. YEN (1968) konnte es aber noch am 7. Tag p.p., SLOTH (1971) sogar in 25% der Fälle am 11. Tag nachweisen. Derselbe Autor erwähnt auch in dem zitierten Artikel eine Beobachtung von SCHMIDT, nach der eine Patientin, die in der 6. SSW hysterektomiert wurde, noch zwei Wochen später einen positiven Schwangerschaftsnachweis hatte.

Neu ist unser Ergebnis, daß die renale HCG-Clearance p.p. 2,5-mal größer ist als a.p.. Eine plausible Erklärung konnte dafür bis jetzt noch nicht gefunden werden.

Seit die Bedeutung des HPL für eine eventuelle Erkennung einer Placentainsuffizienz bekannt wurde, haben sich viele Arbeiten mit diesem Hormon befaßt. Wie bereits im allgemeinen Teil angedeutet, kamen sie allerdings zu recht widersprüchlichen Ergebnissen. THEPPISAI et al. (1971) und VARMA et al. (1970) verglichen deshalb die verschiedenen immunologischen Methoden der HPL-Bestimmung. Sie fanden dabei heraus, daß sich die Werte des Hämagglutinations-Hemmtests, der Mikro-Komplementbindungsreaktion und des Radioimmunoassay

durchaus recht gut entsprechen. Bei VARMA lagen nur die radioimmunologisch bestimmten HPL-Spiegel grundsätzlich etwas höher als die der Mikro-KBR. So konnte er mit der letzteren Methode das Hormon erst nach der 12., radioimmunologisch dagegen abweichend von anderen bereits ab der 4. SSW nachweisen. Andere Autoren fanden den ersten HPL-Nachweis im Serum ab der 5. SSW (SPELLACY, 1972; SPELLACY et al., 1966), der 6. SSW (FRANTZ et al., 1965; FRIESEN et al., 1969; GENAZZANI et al., 1971; SAMAAAN et al., 1966), der 7. SSW (GENAZZANI et al., 1969) oder der 8. SSW (BECK et al., 1965). Unsere eigenen Untersuchungen ergaben einen ersten positiven Wert in der 6. SSW, wobei die Empfindlichkeit 1 ng/ml betrug. Der dann folgende rasche Anstieg ist bereits mehrfach beschrieben worden (BECK et al., 1965; FRANTZ et al., 1965; FRIESEN et al., 1969; GENAZZANI et al., 1971; GRAY and BACHARACH, 1967; JOSIMOVICH et al., 1970; SAMAAAN et al., 1966; SPELLACY, 1972; SPENCER, 1971), und zwar soll er nach JOSIMOVICH (1970) parallel zum Placentagewicht verlaufen. Nach unseren Ergebnissen geht die Kurve gegen Ende des zweiten Trimenons in ein Plateau über, das bis zur 41. SSW bestehen bleibt, ohne großen Schwankungen unterworfen zu sein. Das stimmt mit den Befunden von BECK et al. (1965), FIORETTI et al. (1970), FRANTZ et al. (1965), LEAKE and BURT (1969), LETCHWORTH et al. (1971), NAKAMURA et al. (1970)

SAMAAN et.al. (1966), THEPPISAI et al. (1971) und VARMA et al. (1970) überein.

FRIESEN (1969) und JOSIMOVICH (1970) fanden dagegen eine große Streubreite während der letzten vier Schwangerschaftswochen und direkt am Termin, SINGER (1970) sogar für die ganze zweite Schwangerschaftshälfte. SPENCER (1971) beobachtete einen langsamen Anstieg bis zur 32., einen schnellen bis zur 40. und schließlich einen Abfall in der 41. SSW. Auch GENAZZANI (1971) beschrieb einen Abfall am Termin, SPELLACY (1972) sogar schon ab der 36. SSW. GENAZZANI (1971) wies außerdem einen signifikanten HPL-Abfall bei Wehenbeginn nach; BECK (1965) behauptet genau das Gegenteil, und nach FRANTZ (1965) und PAVLOU et al. (1972) ändern sich die Werte während der Wehen überhaupt nicht.

Wir selber haben für einen derartigen Vergleich nicht genügend Patientinnen untersucht. Die drei Frauen mit vaginaler Entbindung am Termin, bei denen die Blutentnahme während der Wehen erfolgte, zeigen Werte, die in dem von uns ermittelten Normbereich a.p. liegen. Eine Patientin mit Abort in der 17. SSW hat ebenfalls einen normalen HPL-Spiegel, bei zwei Patientinnen (22. und 24. SSW) ist er

deutlich erniedrigt, bei einer anderen Patientin, ebenfalls in der 24. SSW, ebenso deutlich erhöht. Allerdings kann man aus den vier letztgenannten Fällen keine Schlüsse ziehen, da meistens nicht bekannt war, aus welchem Grund die Fehlgeburt erfolgte. Nur bei der letzten Patientin mit dem stark erhöhten Ausgangswert ist anzunehmen, daß es wegen eines Uterus duplex zur frühzeitigen Ausstoßung der Frucht kam.

Unsere radioimmunologisch nachgewiesenen HPL-Mengen, die mit 22 ng/ml Serum in der 6. SSW anfangen und einen Mittelwert von etwa 5000 ng/ml während des Plateaus im letzten Trimenon erreichen, entsprechen den Ergebnissen verschiedener Arbeiten (s. FRANTZ, 1965; FRIESEN, 1969; KAPLAN and GRUMBACH (1965); LEAKE and BURT, 1969; LETCHWORTH et al., 1971; SCIARRA et al., 1968; VARMA et al., 1970). Vor allem mit den Messungen von VARMA et al. (1970) besteht hinsichtlich der Durchschnittswerte der einzelnen Schwangerschaftsmonate sehr gute Übereinstimmung; nur ist bei ihm das Plateau etwa einen Monat später erreicht. Niedrigere Werte ermittelten KIM (1971) und SAMAAAN (1966), etwas höhere GENAZZANI (1971) und SPELLACY (1971 a). JOSIMOVICH (1970), SPENCER (1971) und ZUCKERMAN (1970) fanden mit durchschnittlich 10000 ng/ml fast doppelt soviel wie wir. BECK (1965), NAKAMURA (1970) und THEPPISAI (1971) berichten sogar von 20000 ng/ml,

wobei der letztgenannte Autor drei verschiedene Nachweismethoden benutzte. Es liegen also fast alle Werte - auch unsere eigenen - über den von SPELLACY geforderten 4000 ng/ml, die die Grenze zur FD-Zone bilden (s. allgem. Teil). Der Fall der einen Patientin, die in der 29. SSW nur 45 ng HPL pro ml Serum aufwies, wurde im Hauptteil besprochen. Er beweist, daß eine Schwangerschaft trotzdem ausgetragen werden kann. Ob der nachfolgende Tod des Kindes mit dem praepartalen niedrigen Hormonspiegel der Mutter zusammenhängt, kann natürlich nicht bewiesen werden.

Fast alle Autoren führten die HPL-Nachweise ausschließlich für das Serum durch. Nur KAPLAN und GRUMBACH (zit. n. GRAY and BACHARACH, 1967) und LEAKE (1969) fanden das Hormon auch im Urin von Schwangeren mit Werten, die etwa 1% des Serumspiegels entsprachen. Das steht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, denn bei uns fand sich in 189 Urinen keine nachweisbare HPL-Ausscheidung (Empfindlichkeit 1 ng/ml) und nur in 44 Fällen ergab sich ein positiver Nachweis von geringen Mengen des Hormons, die etwa 0,07% des Serumspiegels ausmachten und einer renalen HPL-Clearance von 0,000631 ml/min entsprachen. Das ist etwas überraschend, wenn man bedenkt, daß pro Tag immerhin 1 g dieses Hormons produziert

wird und die gesamte metabolische Clearance 173 l/Tag beträgt (s. allgem. Teil), während WIDE (1968) für das HCG, das ja in sehr großen Mengen ausgeschieden wird, eine metabolische Clearance von 5,7 l/Tag berechnete. Daß aber ein Gleichgewicht zwischen Sekretion und Exkretion zumindest während des letzten Drittels der Schwangerschaft bestehen muß, beweist das Plateau, das schließlich erreicht wird. Anscheinend wird das Hormon ähnlich wie das strukturell nahe verwandte STH entweder überhaupt nicht oder so verändert ausgeschieden, daß es im Urin immunologisch nicht mehr nachweisbar ist (s. auch GIRARD and GREENWOOD, 1968). Die Frage ist nun, warum das nach Beendigung der Schwangerschaft nicht mehr der Fall ist, denn p.p. kann man das Hormon plötzlich in großen Mengen - bis zu 60000 ng/Std. - mit denselben immunologischen Eigenschaften wie im Serum auch im Urin nachweisen, was einen Anstieg der postpartalen renalen HPL-Clearance um den Faktor 3700 zur Folge hat.

Eine Erklärung dafür wäre die Anwesenheit der Placenta bzw. eines hypothetischen Placentafaktors, der entweder die Nierengängigkeit des Hormons auf irgendeine Weise blockiert oder in Form eines Enzyms für dessen schnellen Abbau verantwortlich ist. Das HPL ist ja ein Polypeptid, das durch Peptidasen leicht gespalten werden kann. Experimentell wur-

de dies z.B. mit Trypsin und Pepsin durchgeführt (SHERWOOD et al., 1972). Allerdings müßte dieser gedachte Placentafaktor selber eine so extrem kurze Halbwertszeit haben, daß er schon 1 Stunde nach Entfernung der Placenta nicht mehr wirksam sein kann, und das Hormon jetzt ungehindert und unverändert im Urin erscheint.

Ein Versuch zur Klärung dieses Phänomens wurde unternommen, indem bei allen Patientinnen, die bereits während der Schwangerschaft HPL ausschieden, verschiedene klinische Daten daraufhin untersucht wurden, ob ein positiver HPL-Nachweis im Urin a.p. Zeichen einer geschädigten Placenta und damit einer Abnahme dieses "Placentafaktors" sein könnte. Als Kontrollgruppe dienten 17 Patientinnen, die kein HPL im Urin aufwiesen. Dabei stellte sich heraus, daß die Höhe des Serum-HPL, Alter der Mutter, Anzahl der vorangegangenen Schwangerschaften oder Geburten, Geschlecht, Gewicht, Länge oder Apgar des Kindes, Infarkte, Anomalien oder Gewicht der Placenta keinen Einfluß auf eine mögliche HPL-Ausscheidung hatten. Paradoxerweise befanden sich aber in der Kontrollgruppe mit negativem Urin doppelt so viele Patientinnen mit Abortus imminens oder Frühgeburtsbestrebungen. Katamnestische Erhebungen über eine voll ausgebildete EPH-Gestose dagegen ergaben eine nach dem χ^2 -Test

statistisch signifikante Häufung dieser Patientinnen in der Gruppe mit positivem Urin. Auch zwei Patientinnen mit so starkem Östrogenabfall, daß eine medikamentöse Geburtseinleitung erfolgen mußte, schieden bereits vor der Entbindung verhältnismäßig große HPL-Mengen aus. Andere Schwangerschaftskomplikationen wie Varikosis, Rh-Inkompatibilität, Diabetes, Hyperemesis oder Infektionen waren gleichmäßig über beide Gruppen verteilt. Auffällig ist allerdings, daß sich die positiven Urinproben gegen Ende der Schwangerschaft hin häufen.

Aus diesen Tatsachen läßt sich vielleicht der Schluß ziehen, daß die intakte Funktion der Placenta einen Einfluß auf die renale HPL-Ausscheidung haben muß, so daß bei einer Störung - sei es durch eine Praeklampsie oder eine physiologische Reduktion zum Termin hin - oder bei völliger Entfernung der Placenta entsprechend große Mengen dieses Hormons im Urin erscheinen können.

Der Abfall des HPL im Urin p.p. geht dem Abfall im Serum parallel.

Über die Halbwertszeiten existieren unterschiedliche Angaben: Die in früheren Arbeiten ermittelten Werte liegen

zwischen 12 und 30 Minuten (BECK et al., 1965; GRAY and BACHARACH, 1967; KAPLAN and GRUMBACH, 1965; SAMAAAN et al., 1966; SPELLACY et al., 1966). BECK (1965) konnte das Hormon schon vier Stunden p.p. nicht mehr nachweisen. Während die oben erwähnten Autoren aber nur eine einzige Halbwertszeit angeben, beobachteten FRIESEN et al. (1969), KAPLAN et al. (1968) und SAXENA (1971) zwei unterschiedliche Komponenten der Kurve p.p., woraus nach FRIESEN eine erste Halbwertszeit von 12 Minuten und eine zweite von 75 Minuten resultiert.

Auch die Seren der von uns untersuchten Patientinnen zeigen einen steilen und einen flachen Kurvenabschnitt.

Wie beim HCG können wir aber drei Halbwertszeiten daraus ablesen. Die ersten beiden von 12 und 60 Minuten stimmen mit den von FRIESEN et al. (1969) in etwa überein. Neu ist die sehr langsame Komponente von 72 Stunden nach dem ersten Tag p.p.. Als Erklärung kommt auch hier die beim HCG erwähnte Compartment-Theorie in Frage.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Für die verschiedenen Stadien der Schwangerschaft (1. - 41. SSW) wurden insgesamt 318 Seren und 233 Urine von willkürlich ausgesuchten Patientinnen der I. Univ.-Frauenklinik München auf ihren HCG- und HPL-Gehalt untersucht und daraus die renale Hormon-Clearance berechnet. Die Fälle, bei denen die Werte außerhalb der von uns gefundenen Norm lagen, wurden gesondert beschrieben.

Dieselben Untersuchungen wurden für verschiedene Zeitabstände mit 83 Seren und 57 Urinen von 12 Patientinnen nach Schwangerschaftsunterbrechung (9. - 24. SSW), Fehlgeburt (17. - 24. SSW) und vaginaler oder abdominaler Entbindung (38. - 41. SSW) durchgeführt.

Die Bestimmung erfolgte radioimmunologisch nach der Doppelantikörper-Methode.

1. Das HCG ist im Serum ab der 4./5., im Urin ab der 5. SSW nachweisbar. Dann folgt ein paralleler, rascher Anstieg bis zur 11. SSW mit einem Maximum von 360 IU/ml Serum, bzw. 60000 IU/Std. im Urin. Anschließend kommt es wieder zum Abfall des Hormons, und ab der 15. SSW

bis zum Ende der Schwangerschaft zu einem individuellen Einpendeln der Werte zwischen 5 und 100 IU/ml Serum, bzw. 2000 und 4000 IU/Std. Urin. Nur im Urin erfolgt zwischen der 34. und 41. SSW ein nochmaliger Anstieg auf durchschnittlich 7000 IU/Std. Die renale HCG-Clearance für die 8. - 41. SSW beträgt dabei 1,95 ml/min; in den Wochen vorher gleicht sie der LH-Clearance.

Post partum fällt das Hormon im Serum und Urin zunächst rasch bis zur 24. Stunde, dann erfolgt der Abfall immer langsamer. Nach 96 Stunden ist im Serum nur noch 1% des Ausgangswertes vorhanden, unabhängig davon, in welcher Woche und auf welche Weise die Schwangerschaft beendet wurde. Im Urin finden sich nach 4 Tagen je nach Ausgangswert noch 100 bis 1000 IU/Std.. Für das HCG werden drei Halbwertszeiten von 4, 14 und 20 Stunden beobachtet. Die renale Clearance p.p. beträgt 5,17 ml/min., das ist das 2,5-fache der Clearance a.p.

2. Das HPL ist im Serum ab der 6. SSW nachweisbar. Es steigt kontinuierlich etwa bis zur 26. SSW und geht dann in ein Plateau von durchschnittlich 5000 ng/ml über, das

bis zum Ende der Schwangerschaft bestehen bleibt. Im Urin dagegen erscheint das Hormon nur gelegentlich, wobei auffällt, daß sich die positiven Proben gegen Ende der Schwangerschaft hin häufen. Sie erreichen dann ein Mittel von 125 ng/Std. Urin. Die HPL-Clearance während der Schwangerschaft beträgt 0,000631 ml/min.

Post partum zeigt das Hormon im Serum zunächst einen viel rascheren Abfall als das HCG mit Halbwertszeiten von 12 und 60 Minuten. Nach 24 Stunden folgt eine sehr langsame Komponente mit einer Halbwertszeit von 72 Stunden. Nach 96 Stunden finden sich nur noch 0,07% des Ausgangswertes. Auch hier ist die Kurvenform unabhängig von dem Zeitpunkt und der Art und Weise der Schwangerschaftsbeendigung. Unmittelbar nach Entfernung der Placenta erscheint das HPL in großen Mengen bis zu 60000 ng/Std. im Urin und fällt dann ähnlich schnell ab wie im Serum, bis es nach 10 - 24 Stunden nicht mehr nachweisbar ist. Die postpartale renale HPL-Clearance ist gegenüber der Clearance a.p. um das 3700-fache auf 2,23 ml/min erhöht. Die möglichen Erklärungen hierfür werden diskutiert.

V. TABELLEN

Tabelle 1: Serumwerte von HCG und HPL (1. - 41. SSW)

SSW	Labor-Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)	SSW	Labor-Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)
1.	353	0,96 0,99 0,94	<1 <1 <1	6.	202	22 53 79 12	<1 <1 22 <1
2.	353	1,24 0,71 1,07 0,89	<1 <1 <1 <1	7.	60 202	64 59 124	<1 <1 <1
3.	353	0,83 0,66 0,60	<1 <1 <1		231 291 339	48 230 161 174	5,5 51 2,4 2,2
4.	353	2,0 1,8	<1 <1	8.	60 169 178	148 1 430	50 12,8 61
5.	353	6,4 13	<1 <1		202	670 490	100 17,4

SSW	Labor-Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)	SSW	Labor-Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)
11.	60	97	230	12.	492	290 680	183 -
	178	320	516				
	202	468	322	13.	177 178 202 209 242 261 291 353 359 331 346 349 362	75 120 240 365 28,5 73,7 48,5 410 1230 1,2 220 290 9,9 8,0 640 305	262 850 470 575 1013 435 875 235 490 5,2 365 193 543 590 425 313
	203	295	102				
	229	275	192				
	230	490	193				
	268	450	19				
	359	1700	135				
	375	485	400				
	178	250	635				
	184	101	415				
	239	74	925				
	274	75	-				
	284	410	158				
12.	289	74,5	-	14.	60 178 184 200 202	71 99 92 76 210	630 1225 650 688 565
	353	445	231				
	359	940	235				
	313	345	380				
	362	6,1	520				
	375	385	510				
	399	208	437				
	471	268	395				
	478	460	450				
		270	153				

SSW	Labor-Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)	SSW	Labor-Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)
14.	233	144	248	16.	228	20,3	700
	270	171	224		238	42	775
	325	39,7	16,3		246	44	605
	353	243	795		343	34	563
	359	1620	765		353	87	1000
	363	122	663		357	27,5	713
		184	618		404	84	1600
						90	1350
	179	71	435		416	62	500
	189	56	663			47,5	500
15.	248	38	500	17.	508	76	825
	291	16,3	1325			75	725
	298	36,5	533				
	308	163	488		178	34,5	1875
	358	98	1100		185	89	1175
	359	300	1425		202	60	1350
	375	320	1025		245	32,5	775
	372	109	625		260	170	430
					273	73	370
	60	41	1000		315	16,7	1138
16.	178	36,4	1700		316	6,9	2000
	188	52	875		359	420	1925
	184	30,5	900		400	17,5	462
	202	78	1225		404	65	1400
						93	2050

SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)	SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)
18.	60	26,4	1650	21.	221	48	2220
	175	5,75	763		327	17,5	2370
	178	26,5	2175		353	31,5	1500
	190	54	1063			30	2050
	207	18,5	945		488	39,5	1660
	212	21,9	238			24,7	1450
	241	89	-				
19.	359	200	2500	22.	60	18,7	2675
	181	29	1300		201	11	1630
	202	38,2	1863		214	30,5	2170
	213	32	945		266	16,3	4400
	294	18,2	763		293	41	1960
	240	15,2	1213		322	36	1960
					348	18,3	1440
20.	60	31,5	1950	23.	243	176	30,5
	269	20,2	1150		264	32,5	2160
	273	33	750		323	29,5	4150
	295	26	1238		332	24,3	3200
	309	310	1175		353	25,5	2300
	353	32	1325		389	54	1760
	377	17,3	1025		463	37,5	3200
21.	437	57	788				
	60	23,2	2150	510	43,5	3600	
	219	47,5	2600		33,5	2850	
					35,2	2850	

SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)	SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)
24.	60	15,1	2525	27.	368	36,8	4550
	206	21,2	1230		416	11	2800
	220	29	3300			9,75	2920
	281	49	2540		461	9,3	3900
	324	91	-			9,45	4050
	329	7,4	1530		511	27,2	1670
	481	50	3900			22	1930
25.	485	43	4350	28.	167	152	1030
		42	3900		236	27	4050
		58	3400		356	39	2950
	60	19	3625		494	9	3850
	186	24,7	3700			9,8	3700
	215	8,2	3440		515	10,9	3750
	366	14,1	3200	29.		0,25	45
	405	12,4	2850		205	114	6600
	431	9,8	2100		249	11,7	4500
					355	17	5900
					373		
26.	379	12,5	3350	30.	168	114	4700
	462	11,1	2600		296	26,8	3500
		11,5	2650				
27.	187	11	3300				
	303	5,25	2950				

SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)	SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)
31.	235	39	4750	35.	302	28,8	4875
	297	86	8000			14	3388
	417	20,4	4458			43	5938
						39	1282
32.	210	27,2	7125	36.	288	68	5250
	337	26	5250			60,2	5313
	350	28,6	4625			-	4563
	486	53	4188				
33.		38	4125	37.	275	20	5625
	259	71	4813			38	5063
	272	15,7	3625			55	5750
	286	36,5	6875			48	7125
34.	360	20,3	4125	38.	396	40,5	6750
	374	18,5	4500			-	6625
	416	22,5	4625			7,6	3813
		21,8	5438			11,15	5474
35.	470	30	3175	39.	217	7,45	5188
	326	100	5875			17,3	4688
	387	23	3913			36,5	5000
	516	65	2413			35,2	4688
36.		72	2438	40.	392	39,5	4750
	204	8,35	3750			10,1	3938
	218	35	4550			10,65	4875
						18,2	3500
						19,6	3313
						28,6	6188

SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)	SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/ml)	HPL (ng/ml)
39.	234	12,5	6500	41.	176	71	5063
	353	-	5000		180	85	6875
	402	15	5438		324	8,85	4063
		73	4688			7,87	3788
40.	265	99	9250		445	62	8000
	285	5,5	3050			66,5	8000
	298	4,06	3250				
	335	10,1	7875				
	446	50	6063				
		42	6000				

Tabelle 2: Urinwerte von HCG und HPL (1. - 41. SSW)

SSW	Labor-Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)	SSW	Labor-Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)
1.	353	0,12 0,46	< 1/ml "	5.	76	1,69 22,1 23,2 14,6 49,5 0,39 0,93 2,1 6,66 19,4	< 1/ml " " " " " " " " "
2.	353	10,5 3,68 5,4 4,98	" " " "		353		
3.	76	0,15 0,16 0,87 1,05 0,48 2,57 2,82	" " " " " " "	6.	76	133 209 47,1 30,3 34,5 43 80,2	" " " " " " "
4.	353	1,48 0,21 0,13 1,03 1,46 0,42 0,40	" " " " " " "	7.	76	889 916 1700 3093 3230	" " " " " "

SSW	Labor- Nr.	HCG' (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)	SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)
7.	291	8816	< 1/ml	9.	184	24937	< 1/ml
	6125	6125	"		202	56791	"
	50	50	"		218	39166	"
	341	341	"		291	16483	"
	1004	1004	"		353	12125	"
8.	438	662	"	10.		16875	"
		2073	"			29375	"
	76	17667	"			15937	"
		34667	"			28500	"
	178	23250	"		479	48125	"
		31800	"		487	25625	"
		27025	"			11770	"
	202	26775	"				"
	218	26625	"		178	25520	"
	291	7393	"		184	27625	"
9.	328	14250	"		202	36225	"
	353	2111	"		218	39540	"
		3206	"		353	47500	"
		15000	"			33250	"
		12687	"			41666	"
		13462	"			54250	"
	438	14854	"			54166	"
			"		408	29400	"
	76	23250	"		472	32854	"
	178	28754	"		480	31562	"
					490	23375	"

SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)	SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)
11.	178	20418	< 1/ml	13.	178	27447	< 1/ml
	202	35000	"		184	15166	"
	218	31406	46,8		102	23698	62,5
	353	68250	< 1/ml		218	52083	< 1/ml
		75000	"		291	19472	"
		76541	"		353	70000	"
		75083	"			71250	"
		60857	"			78542	"
		83333	"		359	29458	"
	359	112500	"		362	297	"
	375	54950	"		363	33229	"
		54570	"		375	25666	"
12.	178	19420	"	14.	178	1381	"
	184	17400	33		184	14896	29,7
	218	18958	41,6		202	22479	< 1/ml
	353	62687	< 1/ml		218	21666	56,2
		61333	"		359	16791	< 1/ml
		85416	"		363	33833	"
		93333	"		375	17208	"
		75388	"				
	359	30100	"		178	3142	"
	362	265	"		218	5364	"
	375	98000	"		291	803	
	471	26541	"		353	11375	
	478	20416	"		359	15075	61,4
	492	65625	"		375	25666	46,6

SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)	SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)
16.	178	2287	< 1/ml	19.	202	3412	< 1/ml
	184	2733	"		218	3698	63,2
	218	2600	"		353	6150	< 1/ml
	353	4666	"				"
	375	7163	"		218	2542	"
	404	3266	"		353	4744	"
	416	3266	"		375	2625	42
		3307	"				
	508	5218	"		218	2859	75,5
			"		353	3587	< 1/ml
17.	178	2360	57,5	22.			"
	202	4050	< 1/ml		488	2544	52,7
	218	3575	105,4		375	3833	
	291	2189	< 1/ml				91,6
	353	7133	77,5		218	3036	
	359	7875	41,6				152,3
	375	3792	< 1/ml		218	3555	< 1/ml
		2262	"		353	2946	"
	404	8233	"				"
			100		463	4350	"
18.	178	2200	< 1/ml	24.	510	4833	
	218	2708	"				163
	359	6016	50		218	3135	< 1/ml
	375	2833			481	3420	38,5
					485	6783	

SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)	SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)
25.	-	-	-	35.	218	1502	< 1/ml
26.	218 462	2573 1825	< 1/ml "		429	3429	"
27.	218 416 461 511	2200 2104 2335 2975	110 < 1/ml " "	36.	449 491	3300 1422 6017	245 < 1/ml 114
28.	494 515	1827 2544	" "		394 418	5250 5272 11250	198 81,7 213
29.	-	-	" "	37.	429 406	2537 7125	253 < 1/ml
30.	218	1750	102		402 406 418	10562 7280 9100	195 < 1/ml 213
31.	417	1050	-		447 509	4200 4590	120 195
32.	218 486	1405 3139	< 1/ml 27,5	38.	402 407 418 422	8575 6007 6406 5582	< 1/ml " 472 101
33.	218 416	- 3550	< 1/ml "	39.	402 422 423	4366 6658 13033	< 1/ml 130 566
34.	516	7312	"				

SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)	SSW	Labor- Nr.	HCG (IU/Std.)	HPL (ng/Std.)
40.	409 446	2453 5625	33,7 41,2	41.	324 430 445	4336 17600 22800	61,8 38,3 170

Tabelle 3: Pro SSW berechnete Durchschnittswerte für
HCG im Serum ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (s)
und Vertrauensbereich des Mittelwertes für
95% Wahrscheinlichkeit

SSW	n	$\bar{x}$ (IU/ml)	s	Vertrauensbereich
1.	3	0,96	+ 0,025	0,9 - 1,02
2.	4	0,97	+ 0,22	0,61 - 1,34
3.	3	0,69	+ 0,12	0,4 - 0,99
4.	2	1,9	+ 0,14	0,6 - 3,1
5.	2	9,8	+ 4,8	0 - 53
6.	4	41,6	+ 30,3	6,5 - 89,9
7.	8	130	+ 67,1	73,9 - 186,1
8.	18	230,7	+ 185,8	138,3 - 323,2
9.	15	194	+ 123,8	125,4 - 262,6
10.	13	260,6	+ 120,6	167,7 - 333,5
11.	8	360	+ 138,6	244,0 - 475,9
12.	15	289	+ 172,3	193,5 - 384,4
13.	13	221,8	+ 179,7	113,2 - 330,4
14.	11	131,9	+ 63,9	88,9 - 174,9
15.	9	100,9	+ 93,5	29,0 - 172,8
16.	17	54,5	+ 22,9	42,7 - 66,3
17.	11	59,8	+ 47	28,2 - 91,4
18.	7	34,5	+ 28	8,6 - 60,5
19.	5	26,5	+ 9,6	14,5 - 38,4
20.	7	31	+ 12,9	18,9 - 43,0
21.	8	32,7	+ 11,2	23,2 - 42,1
22.	7	24,5	+ 11,2	14,1 - 34,9
23.	10	49,1	+ 45,4	16,6 - 81,6
24.	10	40,5	+ 24,1	23,2 - 57,8
25.	6	14,7	+ 6,1	8,2 - 21,1
26.	3	11,7	+ 0,72	9,9 - 13,4
27.	9	15,7	+ 10,5	7,6 - 23,8
28.	6	41,2	+ 55,5	17,0 - 99,5
29.	2	14,3	+ 3,7	0 - 48,0
30.	2	70,4	+ 61,9	0 - 624
31.	4	39,1	+ 33,3	0 - 92,1
32.	5	34,7	+ 11,4	20,5 - 48,9
33.	8	29,5	+ 18	14,4 - 44,6
34.	4	65	+ 31,8	14,3 - 115,6
35.	8	37	+ 20,5	19,8 - 54,2
36.	5	40,3	+ 13,1	23,9 - 56,6
37.	6	19,2	+ 13,3	5,1 - 33,2
38.	6	21,1	+ 11,2	9,2 - 32,9
39.	3	33,5	+ 34,2	0 - 118,5
40.	6	35,1	+ 36,9	0 - 73,8
41.	6	50,2	+ 33,3	15,2 - 85,1

Tabelle 4: Pro SSW berechnete Durchschnittswerte für HPL im Serum ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (s) und Vertrauensbereich des Mittelwertes für 95% Wahrscheinlichkeit.

SSW	n	$\bar{x}$ (ng/ml)	s	Vertrauensbereich
1.	3	1	-	-
2.	4	1	-	-
3.	3	1	-	-
4.	2	1	-	-
5.	2	1	-	-
6.	3	22	-	-
7.	5	30,8	+	0 - 81
8.	17	58	+	28,3 - 87,7
9.	16	78,5	+	27,8 - 129,3
10.	14	116,4	+	62,2 - 170,6
11.	8	262,3	+	143,9 - 380,7
12.	14	400	+	213,1 - 523,7
13.	15	508,9	+	242,8 - 643,4
14.	11	642,8	+	267,8 - 822,7
15.	10	811,9	+	372,1 - 1078,2
16.	17	856,2	+	323,4 - 1022,5
17.	12	1245,8	+	631,9 - 1647,3
18.	6	1516,0	+	709,9 - 2260,9
19.	5	1216,8	+	419,6 - 1737,7
20.	8	1175,1	+	374,2 - 1488,0
21.	8	2000	+	420,6 - 2351,6
22.	7	2319	+	998,7 - 3242,9
23.	9	2896,6	+	745,3 - 3469,6
24.	9	2963,8	+	1084,6 - 3797,6
25.	6	2985,8	+	642,7 - 3660,4
26.	3	2866,6	+	419,3 - 3908,4
27.	9	3118,8	+	951,3 - 3850,1
28.	6	3221,6	+	1137,2 - 4415,3
29.	3	5666,6	+	1069,3 - 8323,1
30.	2	4100	+	848,5 - 11723
31.	4	5469	+	1692,7 - 8162,1
32.	5	5062,6	+	1237,3 - 6598,7
33.	8	4647	+	1141,6 - 5601,6
34.	4	3659,7	+	1634,8 - 6260,8
35.	9	4323,2	+	1383,5 - 5386,6
36.	6	6156,1	+	794,1 - 6989,8
37.	6	4808,6	+	573,5 - 5410,7
38.	6	4427,3	+	1071,9 - 5552,5
39.	4	5406,5	+	791,2 - 6665,4
40.	6	5914,6	+	2461,8 - 8498,6
41.	6	5964,8	+	1912,1 - 7971,8

Tabelle 5: Pro SSW berechnete Durchschnittswerte für HCG
im Urin ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (s) und Ver-
trauensbereich des Mittelwertes für 95% Wahr-
scheinlichkeit.

SSW	n	$\bar{x}$ (IU/Std.)	s	Vertrauensbereich	
1.	2	0,292	± 0,239	0	- 2,439
2.	4	6,14	± 2,99	1,37	- 10,9
3.	7	1,16	± 1,106	0,14	- 2,18
4.	7	0,733	± 0,581	1,27	- 1,95
5.	10	14	± 15,4	3,02	- 25,1
6.	7	82,4	± 66,3	21,1	- 143,8
7.	9	2631,5	± 2945	367,0	- 4895,9
8.	15	18048,1	± 9976,6	12522,7	- 23573,5
9.	13	27266,3	± 25353	11944,4	- 42588,4
10.	13	36687,1	± 10222,2	30509,3	- 42864,9
11.	12	62325,6	± 16250,8	52000,0	- 72651,3
12.	13	51893,6	± 10608,8	45482,2	- 58305
13.	11	40546,4	± 21613,2	26027,4	- 55065,5
14.	7	18322	± 9758,5	9296,5	- 27347,5
15.	6	10237,5	± 9228,5	551,0	- 19923,9
16.	9	4044,8	± 1612	2805,7	- 5283,9
17.	9	4607,7	± 2465,8	2712,3	- 6503
18.	4	3439,2	± 1739,5	671,7	- 6206,8
19.	3	4420	± 1505	681,0	- 8159
20.	3	3303,6	± 1248	203,0	- 6404,2
21.	2	3188,5	± 911,5	0	- 11377,5
22.	1	3036	-	-	-
23.	5	3816	± 761,2	2871,8	- 4761,8
24.	3	4446	± 2028,9	584,5	- 9486,5
25.	-	-	-	-	-
26.	2	2199	± 528,9	0	- 6951
27.	4	2403,5	± 392,6	1778,9	- 3028,1
28.	2	2185,7	± 506,6	0	- 6737,7
29.	-	-	-	-	-
30.	1	1750	-	-	-
31.	1	1050	-	-	-
32.	2	2272	± 1226,1	0	- 13288,1
33.	1	3550	-	-	-
34.	1	7312	-	-	-
35.	5	3134	± 1872,2	809,7	- 5458,3
36.	5	6286,8	± 3221	2287,9	- 10285,7
37.	5	7146,4	± 2771,1	3706,1	- 10586,7
38.	4	6642,5	± 1331,5	4524,0	- 8760,9
39.	3	8019	± 4490,9	3137,9	- 19175,9
40.	2	4044	± 2235,9	0	- 24123,2
41.	3	14912	± 9520,9	0	- 38565,3

Tabelle 6: Clearance-Werte von HCG und HPL (1. - 41. SSW)

SSW	Labor-Nr.	HCG (ml/min)	HPL (ml/min)	SSW	Labor-Nr.	HCG (ml/min)	HPL (ml/min)
1.	353	0,1289 0,4654	- -	7.	202 291	0,9124 0,6388 0,5671 0,2316	- - - -
2.	353	0,1411 0,0865 0,08411 0,09335	- - - -	8.	60 60 178 202 202 291 328 353 438	0,7094 1,2325 0,6722 0,9207 1,0623 2,038 3,1559 3,3008	- - - - - - - -
3.	353	0,00977 0,0651 0,07838	- - -				
4.	353	0,0121 0,00387	- -				
5.	353	0,00546 0,02449	- -	9.	178 184 202 291 353	1,1688 1,7103 1,8202 1,5012 3,1586 1,1911 2,64 3,4415	- - - - - - - -
6.	202 353	0,9726 0,0643	- -		479 487		- -

SSW	Labor- Nr.	HCG (ml/min)	HPL (ml/min)	SSW	Labor- Nr.	HCG (ml/min)	HPL (ml/min)
10.	178	1,3087	-	13.	363	0,8653	-
	184	2,842	-		375	1,0307	-
	202	1,5888	-		178	0,2324	-
	472	1,86	-		184	2,6985	0,00076
	480	3,35	-		202	1,784	-
11.	490	4,90	-	14.	359	0,1727	-
	178	1,0634	-		363	3,685	-
	202	1,2464	-		375	0,7648	-
	359	0,5387	-		291	0,821	-
	375	1,8752	-		359	0,8375	0,00072
12.	178	1,2947	-	15.	375	1,3368	0,00075
	184	2,8712	0,00132		178	1,0469	-
	353	2,3478	-		184	1,4934	-
	359	0,5336	-		353	0,8939	-
	362	0,724	-		404	0,9889	-
13.	375	4,2424	-	16.	416	0,9943	-
	471	1,215	-		508	1,152	-
	478	1,215	-		178	1,1402	-
	492	1,608	-		202	1,125	0,00071
	178	3,8122	-		359	0,3125	0,00067
	202	1,6456	0,00221	17.	404	1,736	-
	291	6,6914	-		178	1,3836	0,00076
	353	2,8963	-		359	0,5013	-
	359	0,3991	-				
	362	0,553	-				
				18.			

SW	Labor- Nr.	HCG (ml/min)	HPL (ml/min)	SSW	Labor- Nr.	HCG (ml/min)	HPL (ml/min)
19.	202	1,4888	-	29.	-	-	-
20.	353	2,4707	-	30.	-	-	-
21.	353 488	2,6573 1,320	- -	31.	417	1,114	-
22.	-	-	-	32.	486	1,137	0,00011
23.	353 463 510	1,5032 1,79 2,345	- - -	33.	416	2,671	-
24.	481 485	1,225 2,261	-	34.	516	1,779	0,00026
25.	-	-	-	35.	218 491	0,7845 1,664	- 0,00039
26.	462	2,691	-	36.	394	2,16	0,00049
27.	416	3,381	-	37.	509	2,133	0,00067
28.	494 515	3,24 3,89	- -	38.	-	-	-
				39.	402	1,654	-
				40.	446	2,038	0,00011
				41.	324 445	8,645 5,914	0,00026 0,00035

Tabelle 7: Durchschnittswerte der HCG-Clearance ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (s) und Vertrauensbereich des Mittelwertes für 95% Wahrscheinlichkeit.

SSW	n	$\bar{x}$ (ml/min)	s	Vertrauensbereich
1. - 3.	9	0,1280	$\pm$ 0,1320	0,0266 - 0,2294
4. - 7.	10	0,3432	$\pm$ 0,3927	0,0623 - 0,6242
8. - 14.	49	1,9095	$\pm$ 1,3346	1,5254 - 2,2937
15. - 31.	31	1,7195	$\pm$ 0,9712	1,3634 - 2,0757
32. - 36.	6	1,6692	$\pm$ 0,6807	0,9847 - 2,4140
37. - 41.	5	4,0768	$\pm$ 3,0840	0,2478 - 7,9057

Tabelle 8: HCG und HPL in Serum und Urin sowie die daraus berechneten Clearance-Bestimmungen post partum (9. - 41. SSW).

1. J.K.,
Lab.-Nr. 521
9. SSW

Std. p.p.	S (IU/ml)	HCG $\frac{U}{U}$ (IU/Std.)	Cl. (ml/min)	S (ng/ml)	HPL $\frac{U}{U}$ (ng/Std)	Cl. (ml/min)
0	250	-	-	39,5	< 1/ml	-
1/2	290	-	-	5,3	-	-
1	-	31200	-	< 1	2680	7,1
2	340	-	-	"	1800	-
4	137	22750	3,98	"	374,5	-
8	-	18050	-	"	112,8	-
24	89,5	11156	1,52	"	24,0	-
48	44,7	5729	1,985	"	< 1/ml	-
72	8,05	2400	2,343	"	"	-
96	6,6	1181	3,833	"	"	-

2. M.B.

Lab.-Nr. 506

11./12. SSW:

Std. p.p.	S (IU/ml)	HCG U (IU/Std)	Cl. (ml/min)	S (ng/ml)	HPL U (ng/Std)	Cl. (ml/min)
0	282	37267	2,199	104	< 1/ml	-
1/2	298	-	-	28,15	-	-
1	343	-	-	< 1	-	-
2	208	45600	1,187	"	9500	-
3	315	-	-	"	-	7,38
4	560	100800	2,942	"	2250	-
6	250	59250	3,18	"	840	-
8	145	84000	5,953	"	360	-
10	83,5	71250	11,26	"	184,3	-
24	38,6	11089	7,679	"	< 1/ml	-
48	10,8	5808	5,415	"	"	-
72	4,1	2865	9,125	"	"	-
96	1,58	1283	11,25	"	"	-

3. M.G.,
Lab.-Nr. 496
20. SSW:

Std. p.p.	S (IU/ml)	HCG U (IU/Std)	Cl. (ml/min)	S (ng/ml)	HPL U (ng/Std)	Cl. (ml/min)
0	13,6	-	-	1700	22,8/ml	-
2	9,25	5336	7,78	50	41400	2,367
3	8,45	1710	5,688	17,5	20700	11,6
4	7,7	1845	3,7	10,5	3420	4,2
6	6,93	2310	4,706	6,7	1463	2,9
8	5,2	1369	4,939	5,0	540	1,55
10	4,24	1986	5,822	3,7	384	1,48
24	1,76	765	6,847	2,2	< 1/ml	-
48	0,81	384	7,057	2,1	"	-
72	0,285	81	5,373	1,7	"	-
96	0,167	40	4,197	1,3	"	-

Std. p.p.	S (IU/ml)	HCG U (IU/Std)	Cl. (ml/min)	S (ng/ml)	HPL U (ng/Std)	Cl. (ml/min)	
4. E.R., Lab.-Nr. 501 24. SSW:	-24 0 2 3 4 6 8 10 24 48 72 96	18,3 29,0 13,4 11,4 13,9 9,45 7,6 8,4 3,86 0,92 0,48 0,28	1108 - 3990 2330 3950 3255 1260 2385 1996 1535 244 69	1,009 - 3,13 4,091 3,99 5,12 3,961 3,611 5,932 12,206 14,571 5,661	3500 3762 110 25 13,5 9,2 7,4 6,7 4,4 4,5 2,9 2,5	38,3 - 54375 - 2100 980 374,5 243 < 1/ml " " "	0,00018 - 1,408 - 0,619 1,46 0,755 0,575 - - - -
5. A.W., Lab.-Nr. 448 17. SSW:	0 2 1/2 5 7 31	80,0 49,5 44,5 64,0 18,7	- - 5264 3000 1802	- - 1,86 1,22 0,937	1150 72,5 10,0 8,8 4,2	< 1/ml - 60 40,7 < 1/ml	- - 0,011 0,0723 -

Std. p.p.	S (IV/ml)	HOG U (IV/Std)	Cl. (ml/min)	S (ng/ml)	HPL U (ng/Std)	Cl. (ml/min)
6. S.R., Lab.-Nr. 370 22. SSW:	45,5 69,0 48,0 22,5	- - - -	- - - -	812,5 170,0 94,0 7,2	- - - -	- - - -
7. M.K., Lab.-Nr. 390 24. SSW:	4,03 1,98 1,59 1,19	- - - -	- - - -	612,5 43,0 3,7 1,8	- - - -	- - - -
8. E.Z., Lab.-Nr. 414 24. SSW:	130 90 48 16,9	- - - -	- - - -	6950 46 23,5 10,5	- - - -	- - - -
9. A.K., Lab.-Nr. 495 38. SSW: (Zwillinge)	107,0 84,0 72,5 42,0 16,3	- 11000 17250 6038 4988	- 1,91 2,934 2,971 3,137	8000 467 71,2 17,7 5,5	- 55000 36800 8250 127,8	- 0,474 3,33 3,87 0,193

Std. p.p.	S (IU/ml)	$\frac{\text{HCC}}{\text{U}}$ (IU/Std)	Cl. (ml/min)	S (ng/ml)	$\frac{\text{HPL}}{\text{U}}$ (ng/Std)	Cl. (ml/min)
10. R.B., Lab.-Nr. 473 40. SSW: 24	113,0 66,0 44,5 17,6	- - - 2633	- - - 1,41	5375 556 101,2 9,8	- - - 257,3	- - - 0,83
11. B.S., Lab.-Nr. 493 41. SSW: 24	33,5 27,0 19,0 5,5	- 3978 1684 1200	- 2,19 1,875 1,934	4500 322 75 4,8	- 962 < 1/ml "	- 0,013 - -
12. A.W., Lab.-Nr. 513 40. SSW: (Sectio) 0 1/2 1 2 4 8 10 24 48	13,0 9,1 8,05 7,9 6,3 3,95 3,5 1,33 0,64	- - - 4512 2241 1695 675 439 264	- - - 9,42 7,464 6,344 4,792 3,764 5,789	3362 962 456 185 20,5 9,25 8,4 5,3 4,15	- - - 60800 4015 1395 1087,5 571 < 1/ml	- - - 1,28 1,08 1,68 2,05 1,43 -

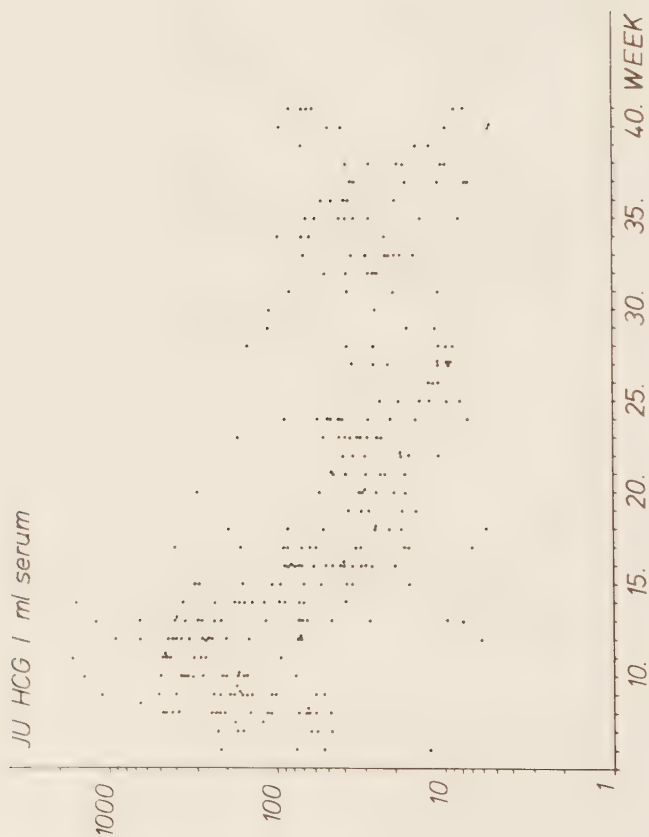


Abb. 1: HCG-Bestimmung in 304 Seren von der 6. - 41. SSW

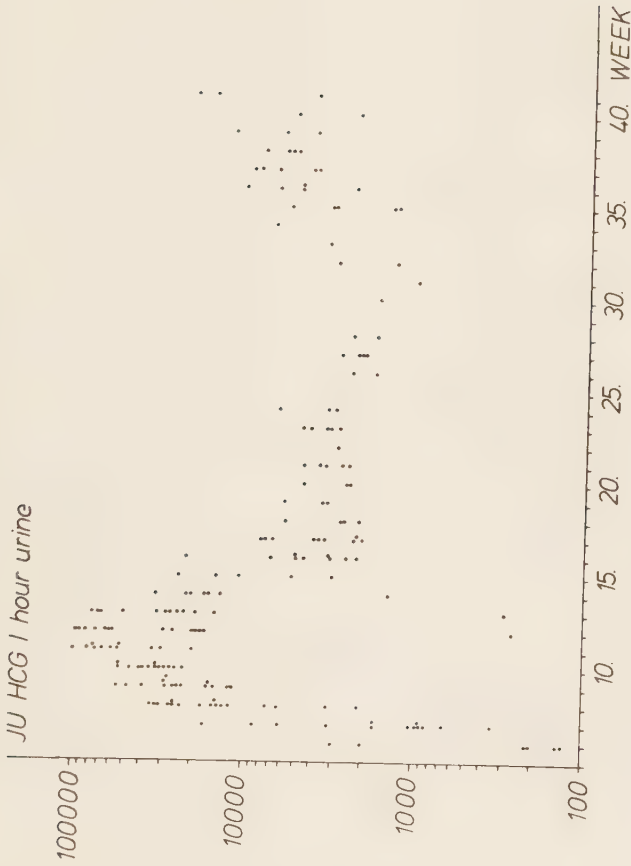


Abb. 2: HCG-Bestimmung in 203 Urinen von der 6. - 41. SSW

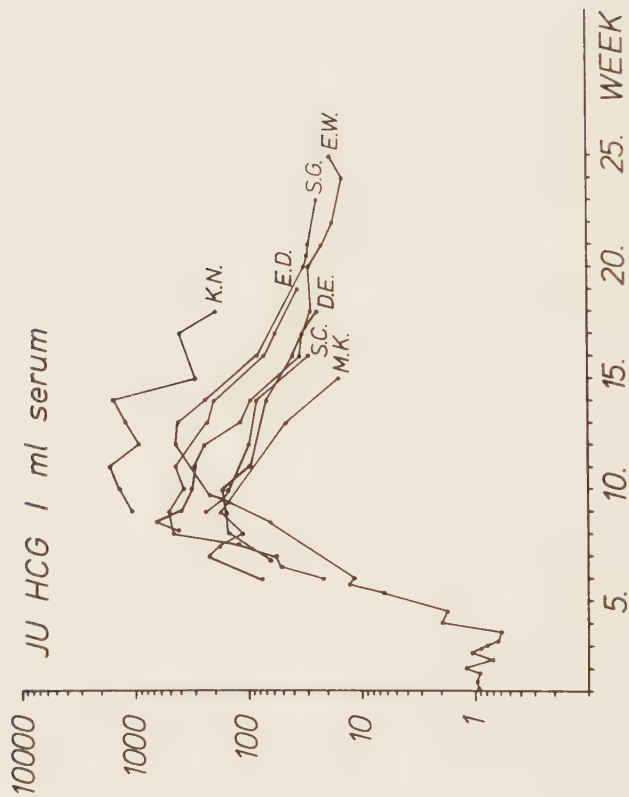


Abb. 3: Fortlaufende HCG-Bestimmung im Serum von 7 Patientinnen
(1. - 25. SSW)

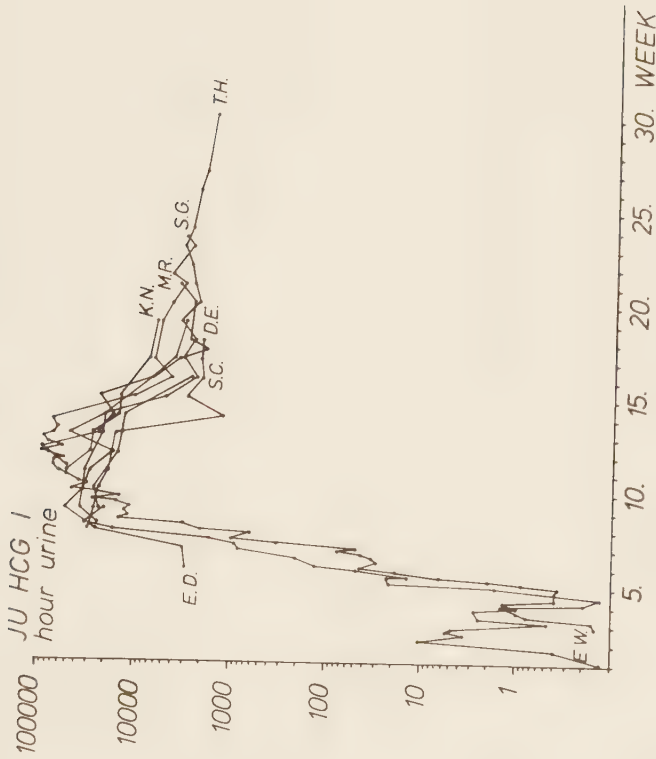


Abb. 4: Fortlaufende HCG-Bestimmung im Urin von 8 Patientinnen
(1. - 30. SSW)

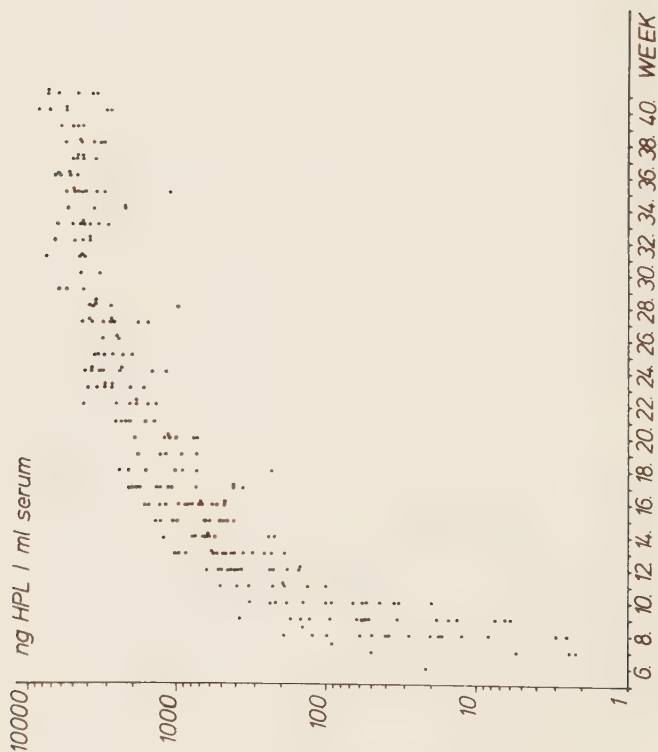


Abb. 5: HPL-Bestimmung in 304 Seren von der 6. - 41. SSW

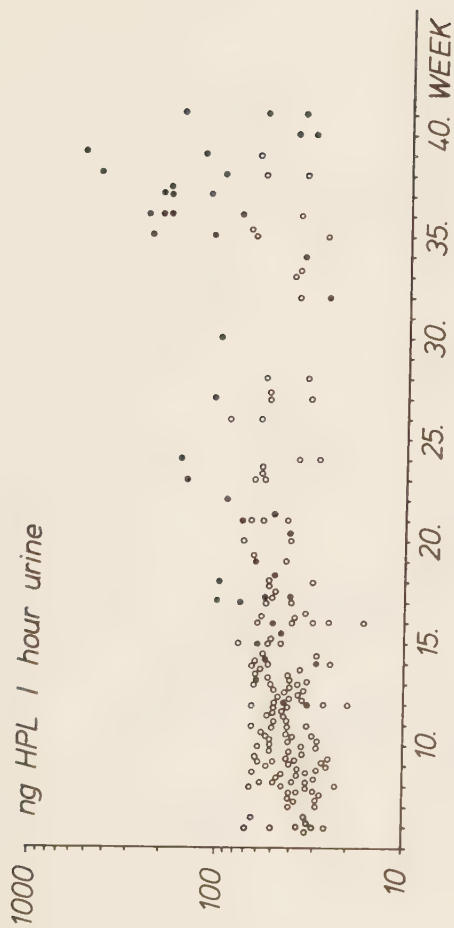


Abb. 6: HPL-Bestimmung in 203 Urinen von der 6. - 41. SSW
 ● = gemessener Wert
 ○ = unter der Nachweisbarkeitsgrenze von 1 ng/ml liegender Wert
 bezogen auf die Urinmenge/Std.

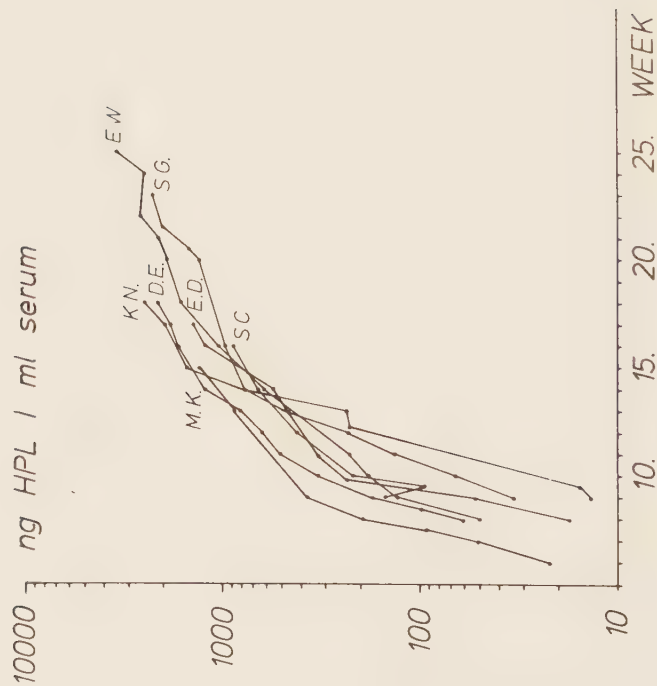


Abb. 7: Fortlaufende HPL-Bestimmung im Serum von 7 Patientinnen (6. - 25. SSW)

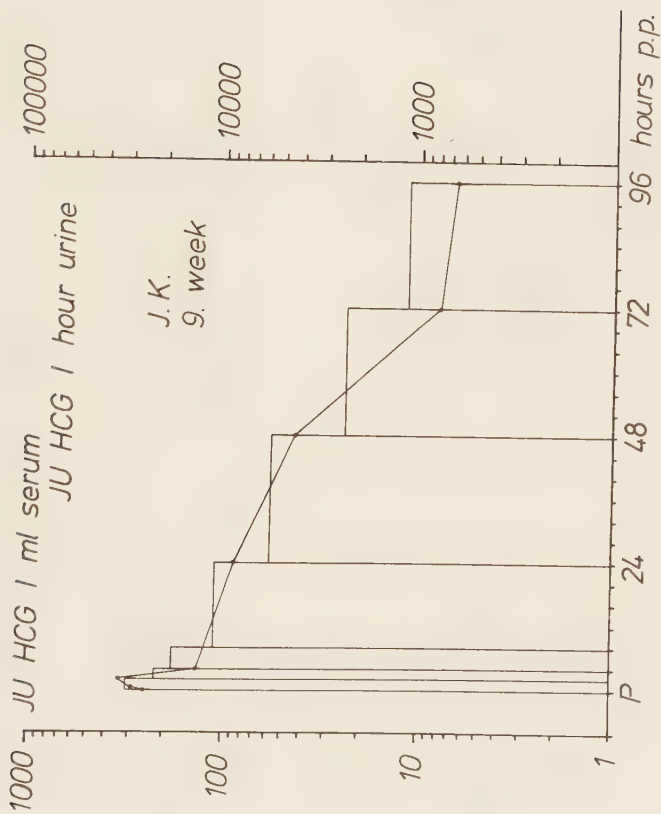


Abb. 8: HCG-Bestimmung im Serum (durchgezogene Linie) und Urin (Kästchen) nach Interruption in der 9. SSW

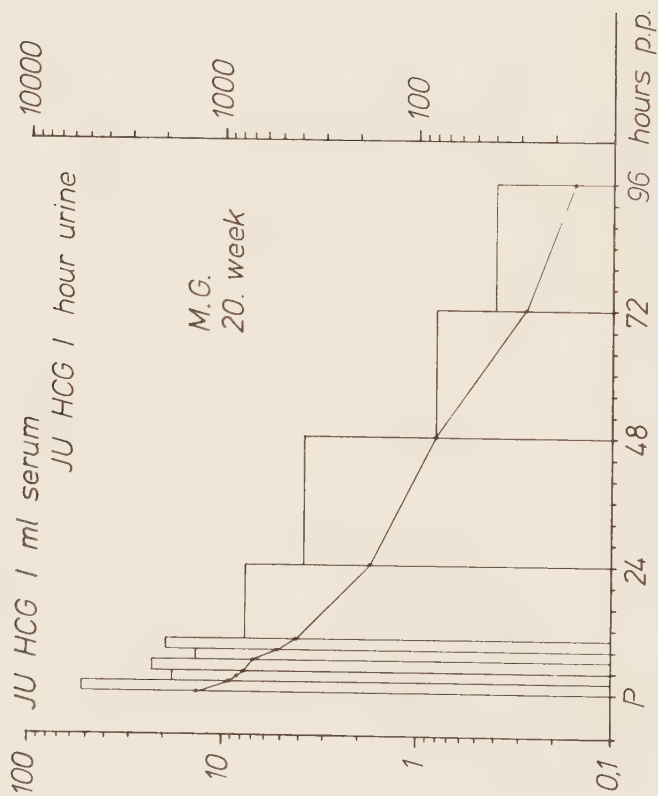


Abb. 2: HCG-Bestimmung im Serum (durchgezogene Linie) und Urin (Kästchen) nach Interruptio in der 20. SSW

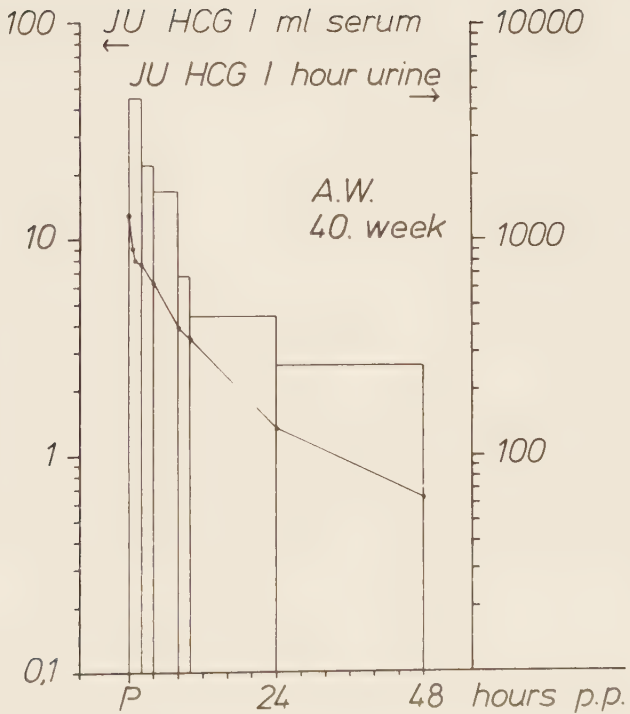


Abb.: 10: HCG-Bestimmung im Serum (durchgezogene Linie) und Urin (Kästchen) nach Sectio in der 40. SSW

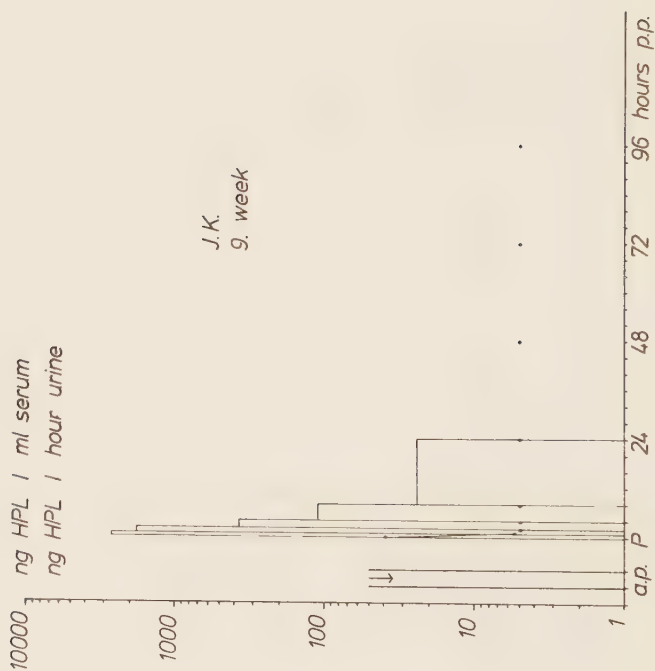


Abb. 11: HPL-Bestimmung im Serum (durchgezogene Linie) und Urin (Kästchen) nach Interruptio in der 9. SSW

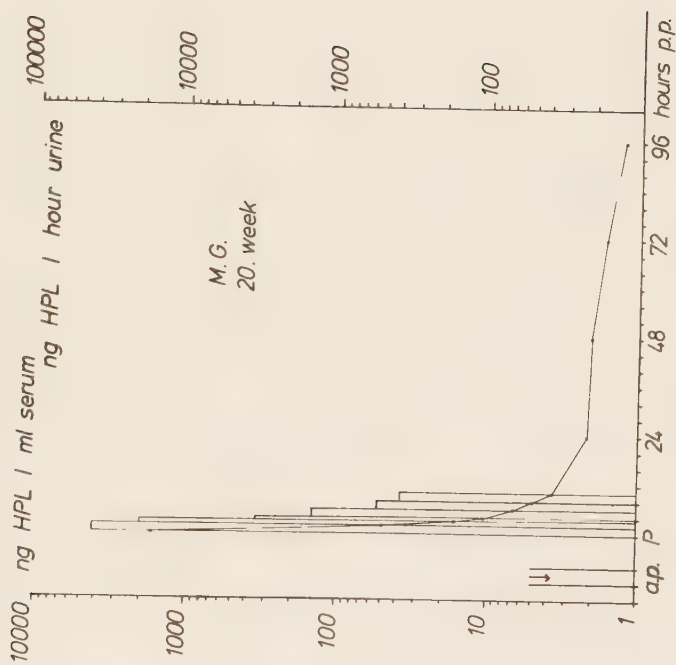


Abb. 12: HPL-Bestimmung im Serum (durchgezogene Linie) und Urin (Kästchen) nach Interruption in der 20. SSW

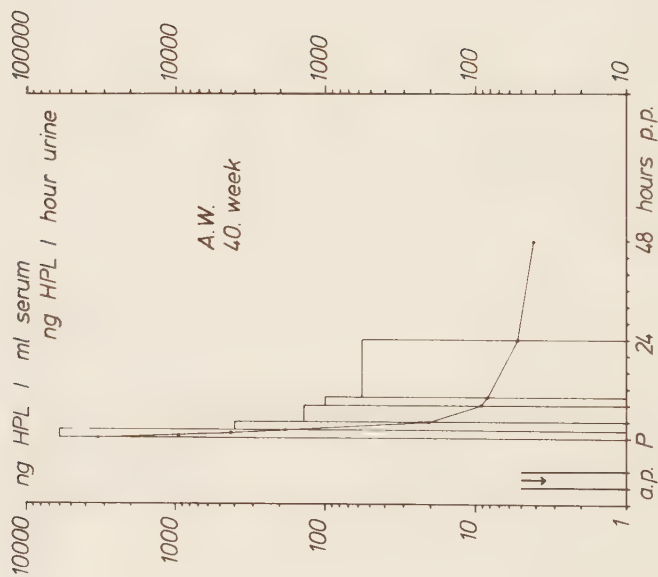


Abb. 13: HPL-Bestimmung im Serum (durchgezogene Linie) und Urin (Kästchen) nach Sectio in der 40. SSW

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBERT, A.: Follicle-stimulating activity of human chorionic gonadotropin.
J. clin. Endocr. 29 (1969), 1504
2. ALBERT, A. and J. BERKSON: A clinical bioassay for human chorionic gonadotropin.
J. clin. Endocr. 11 (1951), 805
3. APOSTOLAKIS, M. und K.D. VOIGT: Gonadotropine.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1965
4. ARENDS, J.: Radioimmunoassay of urinary human chorionic gonadotrophin.
Acta endocr. 66 (1971), 611
5. ASCHHEIM, S. und B. ZONDEK: Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren.
Klin. Wschr. 6 (1927), 1322
6. BAECHLER, Ch., E.T. BELL, R. BORTH, S. BRODY, G. CARLSTRÖM, M.G. KERR and A. MENZI: Comparison of two immunochemical and three biological methods for the assay of human chorionic gonadotrophin in serum.
Acta endocr. 61 (1969), 117
7. BAHL, O.P.: Human Chorionic Gonadotropin.
J. Biol. Chem. 244 (1969), 567

8. BECK, P., M.L. PARKER and W.H. DAUGHADAY: Radio-immunologic measurement of human placental lactogen in plasma by a double antibody method during normal and diabetic pregnancies. J. clin. Endocr. 25 (1965), 1457
9. BORTH, R.: Kinetics of double-antibody radioimmuno-assay systems for human gonadotrophins. Acta endocr. 65 (1970), 453
10. BORTH, R., B. LUNENFELD and H. de WATTEVILLE: Effect of serum used as vehicle on the quantal assay of human chorionic gonadotrophin by the ovarian hyperaemia response in rats. Acta endocr. 24 (1957), 119
11. BORTH, R., B. LUNENFELD and H. de WATTEVILLE: Lack of diurnal variation of chorionic gonadotrophin levels in pregnancy serum. Acta endocr. 29 (1958), 531
12. BRODY, S.: Immunoassay of human chorionic gonadotrophin. Acta endocr. 52 (1966), 113
13. BRODY, S.: In: A. KLOPPER and E. DICZFALUSY (Eds): Foetus und Placenta. Blackwell, Oxford, 1969, p. 299
14. BRODY, S. and G. CARLSTRÖM: Immuno-assay of human chorionic gonadotropin in normal and pathologic pregnancy. J. clin. Endocr. 22 (1962), 564

15. BRODY, S. and G. CARLSTRÖM: The problem of specificity in serologic determination of human chorionic gonadotrophin. Acta endocr. 42 (1963), 485
16. BRODY, S. and G. CARLSTRÖM: Human chorionic gonadotropin pattern in serum and its relationship to the sex of the fetus. J. clin. Endocr. 25 (1965), 792
17. BURGER, A.: Studies on a thyroid stimulating factor in urinary chorionic gonadotrophin preparations. Acta endocr. 55 (1967), 587
18. BURGER, A.: Further studies on a thyroid stimulating factor in crude chorionic gonadotrophin preparations and in urine. Acta endocr. 55 (1967), 600
19. BURT, R.L., N.H. LEAKE and A.L. RHYNE: Human placental lactogen and insulin-blood glucose homeostasis. Obstet. and Gynec. 36 (1970), 233
20. CANFIELD, R.E., F.J. MORGAN, S. KAMMERMAN, J.J. BELL and G.M. AGOSTO: Studies of human chorionic gonadotropin. Rec. Progr. Horm. Res. 27 (1971), 121
21. CAVALLI-SFORZA, L.: Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1969, 2. Auflage

22. CROSIGNANI, P.G., B. BRAMBATI and T. NENCIONI:
Radioimmunoassay of human chorionic gonadotropin: serum profile, circadian urinary excretion and clearance values in pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109 (1971), 985
23. CROSIGNANI, P.G., R.M. NAKAMURA, D.N. HOVLAND and D.R. MISHELL jr.: A method of solid phase radioimmunoassay utilizing polypropylene discs.
J. clin Endocr. 30 (1970), 153
24. DICZFALUSY, E.: An improved method for the bioassay of chorionic gonadotrophin.
Acta endocr. 17 (1954), 58
25. DICZFALUSY, E. and J.A. LORRAINE: Sources of error in clinical bioassays of serum chorionic gonadotropin.
J. clin. Endocr. 15 (1955), 424
26. EHRHARDT, K.: Über das Laktationshormon des Hypophysenvorderlappens.
Münchn. Med. Wschr. 29 (1936), 1163
27. DRESCHER, J. und G. ZETTLER: Versuche über die Wirkung von Pharmaka des vegetativen Nervensystems auf die Empfindlichkeit der Gonaden für Choriogonadotropine.
Acta endocr. 18 (1955), 305

28. FAIMAN, C., R.J. RYAN, S.J., ZWIREK and M.E. RUBIN:
Serum FSH and HCG during human pregnancy
and puerperium.
J. clin. Endocr. 28 (1968), 1323
29. FIORETTI, P., A.R. GENAZZANI, M.L. AUBERT, G. GRAGNIOLI
and A. PUPILLO: Correlations between human
chorionic somato-mammotrophin (lactogen), immuno-
reactive insulin, glucose and lipid fractions
in plasma of pregnant women.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 77 (1970), 745
30. FLORINI, J.R., G. TONELLI, C.B. BREUER, J. COPPOLA,
J. RINGLER and P.H. BELL: Characterization and
biological effects of purified placental protein
(human).
Endocrinology 79 (1966), 692
31. FRANTZ, A.G., M.T. RABKIN and H. FRIESEN: Human placental
lactogen in choriocarcinoma of the male. Measure-
ment by radioimmunoassay.
J. clin. Endocr. 25 (1965), 1136
32. FRIESEN, H.: Purification of a placental factor with
immunological and chemical similarity to human
growth hormone.
Endocrinology 76 (1965), 369
33. FRIESEN, H.: Biosynthesis of placental proteins and
placental lactogen.
Endocrinology 83 (1968), 744

34. FRIESEN, H., C. BELANGER, H. GUYDA and P. HWANG:
The synthesis and secretion of placental
lactogen and pituitary prolactin.
In: WOLSTENHOLME - KNIGHT: Lactogenic Hormones
Ch. Livingstone, Edinburg-London, 1972
35. FRIESEN, H., S. SUWA and P. PARE: Synthesis and
secretion of placental lactogen and other
proteins by the placenta.
Rec. Progr. Horm. Res. 25 (1969), 161
36. GEIGER, W. in: KIRKHAM - HUNTER: Radioimmunoassay
Methods.
Livingstone, London(1971)
37. GEIGER, W., R. KAISER und M. KNEER: Herstellung von
Pseudograviditäten bei Frauen durch hochdosier-
te, der Frühgravidität angepasste HCG-Gaben.
Acta endocr. 62 (1969), 289
38. GEIGER, W., R. KAISER and P. FRANCHIMONT: Comparative
radioimmunological determination of human
chorionic gonadotrophin, human placental lacto-
gen, growth hormone and thyrotrophin in foetal
and maternal blood after delivery.
Acta endocr. 68 (1971), 169
39. GENAZZANI, A.R., F. COCOLA, M. CASOLI, G. MELLO,
G. SCARSELLI, P. NERI and P. FIORETTI: Human
chorionic somatomammotrophin radioimmunoassay
in evaluation of placental function.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 78 (1971), 577

40. GENAZZANI, A.R., M.L. AUBERT, M. CASOLI, P. FIORETTI
and J.P. FELBER: Use of human-placental-lactogen
radioimmunoassay to predict outcome in cases of
threatened abortion.
Lancet 2 (1969), 1385
41. GIRARD, J. and F.C. GREENWOOD: The absence of intact
growth hormone in urine as judged by radio-
immunoassay.
J. endocr. 40 (1968), 493
42. GOVERDE, B.C., F.J.N. VEENKAMP and J.D.H. HOMAN: Studies
on human chorionic gonadotrophin. II. Chemical
composition and its relation to biological
activity.
Acta endocr. 59 (1968), 105
43. GRAY, C.H. and A.L. BACHARACH (Eds): Hormones in Blood.
Academic Press, London-New York, 1967,
Vol. 1, Second Edition.
44. GREENWOOD, F.C., W.M. HUNTER and J.S. GLOVER: The
preparation of ^{131}J -labelled human growth hormone
of high specific radioactivity.
Biochem. J. 89 (1963), 114
45. GRUMBACH, M.M., S.L. KAPLAN, C.L. ABRAMS, J.J. BELL and
F.A. CONTE: Plasma free fatty acid response to
the administration of chorionic "growth hormone-
Prolactin".
J. clin. Endocr. 26 (1966), 478

46. GUDSON, J.P. and S.S.C. YEN: In vitro biosynthesis of human placental lactogen by placental tissue.
Obstet. and Gynec. 30 (1967) 635
47. HALPERN, B., T.R. ECKMAN and R.E. DOLKART: Seven-hour radioimmunoassay of human chorionic gonadotropin.
Amer. J. Obstet. Gynec. 110 (1971), 412
48. HAMASHIGE, S., M.A. ASTOR, E.R. ARQUILLA and D.H. van THIEL: Human chorionic gonadotropin: A hormone complex.
J. clin. Endocr. 27 (1967), 1690
49. HELL, H. van, R. MATTHIJSEN and J.D.H. HOMAN: Studies on human chorionic gonadotrophin. I. Purification and some physico-chemical properties.
Acta endocr. 59 (1968), 89
50. HOBSON, B. and L. WIDE: The immunological and biological activity of human chorionic gonadotrophin in urine.
Acta endocr. 46 (1964), 632
51. HON, E.H. and J. McL. MORRIS: Further experience with the toad method of testing for chorionic gonadotropin in normal and in disturbed pregnancy.
J. clin. Endocr. 16 (1956), 1354
52. HUNTER, W.M. and F.C. GREENWOOD: A radio-immuno-electrophoretic assay for human growth hormone.
Biochem. J. 85 (1962), 39 P

53. ITO, Y. and K. HIGASHI: Studies on the prolactin-like substance in human placenta.
Endocr. jap. 8 (1961), 279
54. JOSIMOVICH, J.B. and J.A. MacLAREN: Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone.
Endocrinology 71 (1962), 209
55. JOSIMOVICH, J.B., B. KOSOR, L. BOCELLA, D.H. MINTZ and D.L. HUTCHINSON: Placental lactogen in maternal serum as an index of fetal health.
Obstet. and Gynec. 36 (1970), 244
56. KAPLAN, S.L. and M.M. GRUMBACH: Studies of a human and simian placental hormone with growth hormone-like and prolactin-like activities.
J. clin. Endocr. 24 (1964), 80
57. KAPLAN, S.L. and M.M. GRUMBACH: Serum chorionic "growth-hormone-prolactin" and serum pituitary growth hormone in mother and fetus at term.
J. clin. Endocr. 25 (1965), 1370
58. KAPLAN, S.L., E. GURPIDE, J.J. SCIARRA and M.M. GRUMBACH: Metabolic clearance rate and production rate of chorionic growth hormone-prolactin in late pregnancy.
J. clin. Endocr. 28 (1968), 1450
59. KELLER, P.J.: The renal clearance of follicle-stimulating and luteinizing hormone in postmenopausal women.
Acta endocr. 53 (1966), 225

60. KIM, Y.J. and P. FELIG: Plasma chorionic somato-mammotropin levels during starvation in mid-pregnancy.
J. clin. Endocr. 32 (1971), 864
61. LAURITZEN, C., C.H.L. SHACKELTON and F.L. MITCHELL:
The effect of exogenous human chorionic gonadotrophin on steroid excretion in the newborn.
Acta endocr. 61 (1969), 83
62. LEAKE, N.H. and R.L. BURT: Solid-phase radioimmunoassay of human placental lactogen.
Obstet. and Gynec. 34 (1969), 471
63. Le MAIRE, W.J., P.W. CONLY, A. MOFFET and W.W. CLEVELAND:
Plasma progesterone secretion by the corpus luteum of term pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 108 (1970), 132
64. LETCHWORTH, A.T., R.J. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LONDON and T. CHARD: A rapid semi-automated method for the measurement of human chorionic somatomammotrophin. The normal range in the third trimester and its relation to fetal weight.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 78 (1971), 542
65. LI, C.H.: Recent knowledge of the chemistry of lactogenic hormones.
In: WOLSTENHOLME - KNIGHT: Lactogenic Hormones.
Ch. Livingstone, Edinburgh-London, 1972

66. LI, C.H., M.M. GRUMBACH, S.L. KAPLAN, J.B. JOSIMOVICH,
H. FRIESEN and K.J. CATT: Human chorionic
somatomammotropin (HCS): Proposed terminology
for designation of a placental hormone.
Experientia 24 (1968), 1288
67. LORAINÉ, J.A.: The renal clearance of chorionic gonado-
tropin in normal and pathological pregnancy.
Quart. J. Exp. Physiol. 36 (1950), 11
68. LUNENFELD, B. and A. ESHKOL: Immunology of human chorionic
gonadotropin (HCG).
Vitamins and Hormones 25 (1967), 137
69. MARSHALL, J.R., C.B. HAMMOND, G.T. ROSS, A. JACOBSON,
P. RAYFORD and W.D. ODELL: Plasma and urinary
chorionic gonadotropin during early human pregnancy.
Obstet. and Gynec. 32 (1968), 760
70. MARTIUS, H.: *Lehrbuch der Geburtshilfe.*
Thieme Verlag, Stuttgart, 1971
71. MATTHIES, D.L., P. PETRUSZ and E. DICZFALUSY: Relation-
ship between physico-chemical, immunological and
biological properties of human chorionic gonado-
trophin. 2. Biological and immunological behaviour
of several species of human chorionic gonadotrophin.
Acta endocr. 67 (1971), 445
72. MIDGLEY, A.R. jr. and R.B. JAFFE: Regulation of human
gonadotropins: II. Disappearance of human chorionic
gonadotropin following delivery.
J. clin. Endocr. 28 (1968), 1712

73. MIDGLEY, A.R. and C.B. PIERCE: Immunohistochemical localization of HCG.
J. exp. Med. 115 (1962), 289
74. MISHALL, D.R. jr., L. WIDE and C.A. GEMZELL: Immunologic determination of human chorionic gonadotrophin in serum.
J. clin. Endocr. 23 (1963), 125
75. NAKAMURA, R.M., H. THEPPISAI, D.M. OKADA and D.R. MISHALL: Immunoassay of HPL by complement fixation.
Gynec. Invest. 1 (1970), 46
76. NYDICK, M., R.J. BERRY and W.D. ODELL: Molecular weight of human chorionic gonadotropin as estimated by means of radiation inactivation of biologic activity.
J. clin Endocr. 24 (1964), 1049
77. ODELL, W.D., G. ABRAHAM, H. RANDAR RAUD, R.S. SWERDLOFF and D.A. FISHER: Influence of immunization procedures on the titer, affinity and specificity of antisera to glycopolypeptids.
Acta endocr. Suppl. 142 (1969), 54
78. PAVLOU, C., T. CHARD and A.T. LETCHWORTH: Circulating levels of the human chorionic somatomammotrophin in late pregnancy: Disappearance from the circulation after delivery, variation during labour, and circadian variation.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 79 (1972), 629

79. PETRUSZ, P.: Biological and immunological characterisation of gonadotrophic profiles.
Acta endocr. Suppl. 142 (1969), 77
80. PETRUSZ, P., E. DICZFALUSY and D.J. FINNEY: Bioimmunoassays of gonadotrophins. 1. Theoretical considerations.
Acta endocr. 67 (1971), 40
81. PETRUSZ, P., E. DICZFALUSY and D.J. FINNEY: Bioimmunoassays of gonadotrophins. 2. Practical aspects and test of additivity.
Acta endocr. 67 (1971), 47
82. PÖCH, G. und W. HOHLWEG: Einfache Östriolbestimmung und Bedeutung der Östriol- und HCG-Ausscheidung in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 92 (1970), 1
83. RIZKALLAH, T., E. GURPIDE and R.L. VANDE: Metabolism of HCG in man.
J. clin. Endocr. 29 (1969), 92
84. ROBYN, C., P.O. HUBINONT and E. DICZFALUSY: Immunological cross reaction between human chorionic gonadotrophin and human pituitary gonadotrophins.
Acta endocr. 53 (1966), 420
85. SAMAAAN, N., S.C.C. YEN, H. FRIESEN and O.H. PEARSON: Serum placental lactogen levels during pregnancy and in trophoblastic disease.
J. clin. Endocr. 26 (1966), 1303

86. SAVARD, K., J.M. MARSH and B.F. RICE: Gonadotrophins and ovarian steroidogenesis.
Rec. Progr. Horm. Res. 21 (1965), 285
87. SAXENA, B.N.: Protein-Polypeptide hormones of the human placenta.
Vitamins and Hormones 29 (1971), 96
88. SCIARRA, J.J., S.L. KAPLAN and M.M. GRUMBACH: Localization of anti-human growth hormone serum within the human placenta: Evidence for a human chorionic "growth-hormone-prolactin".
Nature 199 (1963), 1005
89. SCIARRA, J.J., L.M. SHERWOOD, A.A. VARMA and W.B. LUNDBERG: Human placental lactogen (HPL) and placental weight.
Amer. J. Obstet. Gynec. 101 (1968), 413
90. SCHLAFF, S., S.W. ROSEN and J. ROTH: Antibody to human follicle-stimulating hormone: Cross-reactivity with three other hormones.
J. clin. Invest. 47 (1968), 1722
91. SEPPÄLÄ, M. and E. RUOSLAHTI: Serum concentrations of human placental lactogenic hormone (HPL) in pregnancy complications.
Acta obstet. gynec scand. 49 (1970), 143
92. SHERWOOD, L.M., S. HANDWERGER and W.D. McLAURIN: The structure and function of human placental lactogen.
In: WOLSTENHOLME - KNIGHT: Lactogenic Hormones.
Ch. Livingstone, Edinburgh-London, 1972

93. SINGER, W.: Human placental lactogen.
Lancet 1 (1970), 237
94. SINGER, W., P. DESJARDINS and H. FRIESEN: Human placental lactogen. An index of placental function.
Obstet. and Gynec. 36 (1970), 222
95. SLOTH, M. and G. STAKEMANN: The urinary excretion of chorionic gonadotrophins after induced abortion.
Acta obstet. gynec. scand. 50 (1971), 227
96. SMITH, R.A., A. ALBERT and L.M. RANDALL: Chorionic gonadotropin in the blood and urine during early pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 61 (1951), 514
97. SPELLACY, W.N.: Human placental lactogen.
Lancet 1 (1970), 237
98. SPELLACY, W.N.: Immunoassay of human placental lactogen: Physiological studies in normal and abnormal pregnancy.
In: WOLSTENHOLME - KNIGHT: Lactogenic Hormones.
Ch. Livingstone, Edinburgh-London, 1972
99. SPELLACY, W.N., W.C. BUHI and S.A. BIRK: Human growth hormone and placental lactogen levels in mid-pregnancy and late postpartum.
Obstet. and Gynec. 36 (1970 a), 238
100. SPELLACY, W.N., W.C. BUHI, J.D. SCHRAM, S.A. BIRK and S.A. McCREARY: Control of human chorionic somatomammotropin levels during pregnancy.
Obstet. and Gynec. 37 (1971 a), 567

101. SPELLACY, W.N., K.L. CARLSON and S.A. BIRK: Dynamics of human placental lactogen.
Amer. J. Obstet. Gynec. 96 (1966), 1164
102. SPELLACY, W.N., W.D. COHEN and K.L. CARLSON: Human placental lactogen levels as a measure of placental function.
Amer. J. Obstet. Gynec. 97 (1967), 560
103. SPELLACY, W.N. E.S. TEOH and W.C. BUHI: Human chorionic somatomammotropin levels prior to fetal death in high-risk pregnancies.
Obstet. and Gynec. 35 (1970 b), 685
104. SPELLACY, W.N., E.S. TEOH, W.C. BUHI, S.A. BIRK and S.A. McCREARY: Value of human chorionic somatomammotropin in managing high-risk pregnancies.
Amer. J. Obstet. Gynec. 109 (1971 b), 588
105. SPENCER, T.S.: Human chorionic somatomammotropin in the third trimester of pregnancy.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 78 (1971), 232
106. THEPPISAI, H., D.R. MISHELL jr. and R.M. NAKAMURA: Comparison of a rapid new method of hemagglutination inhibition assay of HPL with micro-complement-fixation and radioimmunoassay.
J. clin. Endocr. 32 (1971), 382
107. THIEDE, H.A. and J.W. CHOATE: Chorionic gonadotropin localisation in the human placenta by immunofluorescent staining.
Obstet. and Gynec. 22 (1963), 433

108. THOMAS, K. and J. FERIN: A new rapid radioimmunoassay for HCG (LH, ICSH) in plasma using dioxan.
J. clin. Endocr. 28 (1968), 1667
109. VARMA, S.K., K. VARMA, H.A. SELENKOW and K. EMERSON jr.: Measurement of human placental lactogen by microcomplement fixation.
Amer. J. Obstet. Gynec. 107 (1970), 472
110. VILLEE, D.B.: Development of endocrine function in the human placenta and fetus.
N. Engl. J. Med. 281 (1969), 473
111. WEISE, H.C., D. GRAESSLIN, P.-J. CZYGAN and W. BRAENDLE: Biological, immunological and physicochemical properties of several different HCG components.
Acta endocr. Supp. 159 (1972), 103
112. WIDE, L.: An immunological method for the assay of human chorionic gonadotrophin.
Acta endocr. Suppl. 70 (1962)
113. WIDE, L. and C.A. GEMZELL: An immunological pregnancy test.
Acta endocr. 35 (1960), 261
114. WIDE, L. and B. HOBSON: Immunological and biological activity of human chorionic gonadotrophin in urine and serum of pregnant women and women with a hydatiform mole.
Acta endocr. 54 (1967), 105

115. WIDE, L., E. JOHANNISON, K.-G. TILLINGER and
E. DICZFALUSY: Metabolic clearance of human
chorionic gonadotrophin administered to non
pregnant women.
Acta endocr. 59 (1968), 579
116. WOLSTENHOLME, G.E.W. and J. KNIGHT (Eds): Lactogenic
Hormones.
Ch. Livingstone, Edinburgh-London, 1972
117. YEN, S.C.C., O. LLERENA, B. LITTLE and O.H. PEARSON:
Disappearance rates of endogenous luteinizing
hormone and chorionic gonadotropin in man.
J. clin. Endocr. 28 (1968), 1763
118. YOSHIMI, T., C.A. STROTT, J.R. MARSHALL and M.B. LIPSETT:
Corpus luteum function in early pregnancy.
J. clin. Endocr. 29 (1969), 225
119. ZUCKERMAN, J.E., V. FALLON, A.H. TASHJIAN jr., L. LEVINE
and H.G. FRIESEN: Rapid, quantitative estimation
of human placental lactogen in maternal serum
by complement fixation.
J. clin. Endocr. 30 (1970), 769

Nachtrag

Ein Teil der hier vorliegenden Ergebnisse erschien
bereits als Abstract:

120. W. GEIGER and R. PRANG: Acta endocr. Suppl.
173 (1973), 51

Herrn Dr. W. Geiger möchte ich für die Überlassung des
Themas und des Arbeitsplatzes in seinem Labor danken.

Herrn Prof. Dr. J. Zander danke ich für die Übernahme
des Korreferats und für die Erlaubnis, diese Arbeit
in seiner Klinik durchzuführen.

Außerdem gilt mein Dank der med.-technischen Assistentin,
Frl. L. Kondeyne, die einen Teil der Bestimmungen für
mich durchführte.

Lebenslauf

Am 31. August 1945 wurde ich in Erlangen als zweite von fünf Töchtern des Professors für Germanistik an der Universität Erlangen Dr. Helmut Prang und seiner Ehefrau Käthe, geb. Schmiedtke, geboren.

Von 1951 bis 1956 besuchte ich die Prinzregenten-Volksschule meiner Heimatstadt, anschließend das dortige humanistische Gymnasium Fridericianum, an dem ich 1965 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1965/66 und im Sommersemester 1966 studierte ich am Dolmetscherinstitut der Universität Heidelberg Spanisch, Neugriechisch, Englisch und Jura. Vom September 1966 bis Ende März 1967 hielt ich mich in Oxford auf, wo ich neben einer englischen Sprachenschule auch Spanischkurse am College of Technology besuchte.

Nach meiner Rückkehr nach Deutschland arbeitete ich vom April 1967 bis Oktober 1967 als Schwesternhelferin an einer Münchner Klinik.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit dem Medizinstudium. Gleichzeitig wurde ich Stipendiatin des Evangelischen Studienwerks Villigst e.V. Nach zwei Semestern folgte das Vorphysikum, nach weiteren drei das Physikum. Im Dezember 1973 bestand ich in München das medizinische Staatsexamen.

